

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vimizim 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 1 mg elosulfase alfa*. Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 5 mg elosulfase alfa.

*Η elosulfase alfa είναι μια ανασυνδυασμένη μορφή της Ν-ακετυλγαλακτοσαμίνη-6-σουλφατάσης του ανθρώπου (rhGALNS) και παράγεται από την κυτταρική καλλιέργεια ωσθήκης κινέζικου κρικητού (CHO) μέσω της τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε φιαλίδιο 5 ml περιέχει 8 mg νατρίου και 100 mg σορβιτόλης (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα). Ένα διάφανο έως ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο έως ωχρό κίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vimizim ενδείκνυται για τη θεραπεία της βλενοπολυσακχαρίδωσης, τύπου IVA (Σύνδρομο Morquio A, MPS IVA) σε ασθενείς όλων των ηλικιών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να επιβλέπεται από έναν γιατρό έμπειρο στη διαχείριση ασθενών με MPS IVA ή άλλες κληρονομικές μεταβολικές νόσους. Η χορήγηση του Vimizim θα πρέπει να διεξάγεται από έναν κατάλληλα εκπαιδευμένο επαγγελματία φροντίδας υγείας με ικανότητα διαχείρισης ιατρικών έκτακτων περιστατικών. Μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατ' οίκον χορήγησης υπό την επίβλεψη κατάλληλα εκπαιδευμένου επαγγελματία φροντίδας υγείας του τομέα υγειονομικής περίθαλψης για ασθενείς που ανέχονται καλά τις εγχύσεις.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση της elosulfase alfa είναι 2 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μία φορά την εβδομάδα. Ο συνολικός όγκος έγχυσης θα πρέπει να παρέχεται σε περίπου 4 ώρες (βλ. Πίνακα 1).

Λόγω του ενδεχόμενου αντιδράσεων υπερευαισθησίας με την elosulfase alfa, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν αντιισταμινικά με ή χωρίς αντιπυρετικά 30 έως 60 λεπτά πριν ξεκινήσει η έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Vimizim σε ασθενείς μεγαλύτερους των 65 ετών δεν έχει διαπιστωθεί και δεν μπορεί να προταθεί κανένα εναλλακτικό σχήμα θεραπείας για αυτούς τους ασθενείς. Δεν είναι γνωστό αν οι ηλικιωμένοι ασθενείς αντιδρούν διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι η ίδια με αυτή των ενηλίκων. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8 και στην παράγραφο 5.1.

Τρόπος χορήγησης

Μόνο για ενδοφλέβια έγχυση.

Ασθενείς με βάρος λιγότερο από 25 kg θα πρέπει να λαμβάνουν συνολικό όγκο 100 ml. Όταν αραιώνεται σε 100 ml, ο αρχικός ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να είναι 3 ml/ώρα. Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να αυξάνεται όσο είναι ανεκτός, κάθε 15 λεπτά ως εξής: πρώτα αυξήστε τον ρυθμό στα 6 ml/ώρα, κατόπιν αυξάνετε τον ρυθμό κάθε 15 λεπτά με αυξητικά βήματα των 6 ml/ώρα μέχρι να επιτευχθεί ο μέγιστος ρυθμός των 36 ml/ώρα.

Ασθενείς με βάρος 25 kg ή περισσότερο θα πρέπει να λαμβάνουν συνολικό όγκο 250 ml. Όταν αραιώνεται σε 250 ml, ο αρχικός ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να είναι 6 ml/ώρα. Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να αυξάνεται όσο είναι ανεκτός, κάθε 15 λεπτά ως εξής: πρώτα αυξήστε τον ρυθμό στα 12 ml/ώρα, κατόπιν αυξάνετε τον ρυθμό κάθε 15 λεπτά με αυξητικά βήματα των 12 ml/ώρα μέχρι να επιτευχθεί ο μέγιστος ρυθμός των 72 ml/ώρα.

Πίνακας 1: Συνιστώμενοι όγκοι και ρυθμοί έγχυσης*

Βάρος ασθενούς (kg)	Συνολικός όγκος έγχυσης (ml)	Βήμα 1 Αρχικός ρυθμός έγχυσης 0-15 λεπτά (ml/ώρα)	Βήμα 2 15-30 λεπτά (ml/ώρα)	Βήμα 3 30-45 λεπτά (ml/ώρα)	Βήμα 4 45-60 λεπτά (ml/ώρα)	Βήμα 5 60-75 λεπτά (ml/ώρα)	Βήμα 6 75-90 λεπτά (ml/ώρα)	Βήμα 7 90+ λεπτά (ml/ώρα)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

* Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να αυξηθεί σύμφωνα με την ανεκτικότητα του ασθενή.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία απειλητική για τη ζωή (αναφυλακτική αντίδραση) στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναγράφονται στην παράγραφο 6.1 (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αναφυλαξία και σοβαρή αλλεργική αντίδραση

Έχουν αναφερθεί αναφυλαξία και σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σε κλινικές μελέτες. Συνεπώς, πρέπει να είναι ανά πάσα στιγμή διαθέσιμη κατάλληλη ιατρική υποστήριξη όταν χορηγείται η elosulfase alfa. Εάν εμφανιστούν αυτές οι αντιδράσεις, σταματήστε αμέσως την έγχυση και ξεκινήστε κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Πρέπει να τηρούνται τα τρέχοντα ιατρικά πρότυπα για θεραπεία έκτακτης ανάγκης. Για ασθενείς που έχουν βιώσει αλλεργικές αντιδράσεις κατά την έγχυση, θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την εκ νέου χορήγηση.

Αντιδράσεις έγχυσης

Οι αντιδράσεις έγχυσης (IRs) ήταν οι πιο κοινά παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες. Οι αντιδράσεις έγχυσης μπορεί να περιλαμβάνουν αλλεργικές αντιδράσεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν αντιισταμινικά με ή χωρίς αντιπυρετικά πριν από την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.2). Η διαχείριση των αντιδράσεων έγχυσης θα πρέπει να βασίζεται στη βαρύτητα της αντίδρασης και να περιλαμβάνει την επιβράδυνση ή την προσωρινή διακοπή της έγχυσης ή/και της χορήγησης πρόσθετων αντιισταμινικών, αντιπυρετικών ή/και κορτικοστεροειδών. Εάν επέλθουν σοβαρές αντιδράσεις έγχυσης, σταματήστε αμέσως την έγχυση και ξεκινήστε κατάλληλη θεραπεία. Η εκ νέου χορήγηση μετά από μια σοβαρή αντίδραση θα πρέπει να διεξάγεται με προσοχή και στενή παρακολούθηση από τον θεράποντα ιατρό.

Συμπίεση σπονδυλικής στήλης/νωτιαίου μυελού

Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε συμπίεση σπονδυλικής στήλης/νωτιαίου μυελού (SCC) και σε ασθενείς που λαμβάνουν Vimizim και σε ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις και συμπτώματα SCC (συμπεριλαμβάνονται πόνοι στην πλάτη, παράλυση των άκρων κάτω από το επίπεδο της συμπίεσης, ακράτεια ούρων και κοπράνων) και να τους παρέχεται κατάλληλη κλινική φροντίδα.

Περιορισμός διατροφής σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 8 mg νάτριο ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με 0,4% της μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου που συνιστάται από τον ΠΟΥ για τους ενήλικες, και χορηγείται σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) (βλ. παράγραφο 6.6).

Σορβιτόλη (E420)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 100 mg σορβιτόλη ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με 40 mg/kg. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που πάσχουν από κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) παρά μόνο αν είναι απολύτως απαραίτητο.

Τα βρέφη και τα μικρά παιδιά (ηλικίας κάτω των 2 ετών) ενδέχεται να μην έχει διαγνωστεί ότι πάσχουν από κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI). Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σορβιτόλη/φρουκτόζη και χορηγούνται ενδοφλεβίως ενδέχεται να είναι απειλητικά για τη ζωή. Η σχέση του οφέλους από τη θεραπεία συγκριτικά με τους σχετικούς κινδύνους θα πρέπει να αξιολογείται πλήρως πριν από τη θεραπεία.

Από κάθε ασθενή θα πρέπει να λαμβάνεται αναλυτικό ιστορικό ως προς τα συμπτώματα της HFI πριν από τη χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

4.6 Γονιμότητα, κόηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Vimizim σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα όσον αφορά στην εγκυμοσύνη ή την ανάπτυξη του εμβρύου-κνήματος (βλ. παράγραφο 5.3). Αυτές οι μελέτες, ωστόσο, έχουν περιορισμένη σχετικότητα. Ως μέτρο προφύλαξης, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Vimizim κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός κι αν είναι εμφανώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Διαθέσιμα αναπαραγωγικά δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει έκκριση της elosulfase alfa στο γάλα. Δεν είναι γνωστό αν η elosulfase alfa εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, αλλά δεν αναμένεται συστηματική έκθεση μέσω του μητρικού γάλακτος. Λόγω έλλειψης δεδομένων για ανθρώπους, το Vimizim θα πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσα γυναίκα μόνον αν το ενδεχόμενο όφελος θεωρείται ότι υπερβαίνει τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το βρέφος.

Γονιμότητα

Δεν έχει παρατηρηθεί μείωση γονιμότητας σε μη κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.3) με την elosulfase alfa.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Vimizim έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Έχει αναφερθεί ζάλη κατά τη διάρκεια εγχύσεων του Vimizim. Αν η ζάλη επέλθει μετά την έγχυση, ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων βασίζεται στην έκθεση 176 ασθενών με MPS IVA, ηλικιών 5 έως 57 ετών σε 2 mg/kg elosulfase alfa μία φορά την εβδομάδα (n=58), 2 mg/kg elosulfase alfa μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα (n=59) ή εικονικό φάρμακο (n=59) σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη.

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε κλινικές μελέτες ήταν IRs, οι οποίες ορίζονται ως αντιδράσεις που επέρχονται μετά την εκκίνηση της έγχυσης μέχρι το τέλος της ημέρας μετά την έγχυση. Παρατηρήθηκαν σοβαρές IRs σε κλινικές μελέτες και περιλάμβαναν αναφυλαξία, υπερευαισθησία και έμετο. Τα συχνά συμπτώματα των IRs (που επέρχονται στο $\geq 10\%$ των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με Vimizim και είναι $\geq 5\%$ μεγαλύτερο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο) ήταν κεφαλαλγίες, ναυτία, έμετος, πυρεξία, ρίγη και κοιλιακό άλγος. Οι IRs ήταν γενικά ήπιες ή μέτριες και η συχνότητα ήταν υψηλότερη κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 εβδομάδων θεραπείας και έτειναν να επέρχονται λιγότερο συχνά με την πάροδο του χρόνου.

Περίληπτικός πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Τα δεδομένα στον παρακάτω Πίνακα 2 περιγράφουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές μελέτες σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Vimizim.

Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομάδα συχνοτήτων, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Vimizim

MedDRA Κατηγορία οργανικού συστήματος	MedDRA Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλαξία	Όχι συχνές
	Υπερευαισθησία	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές
	Ζάλη	Πολύ συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια	Πολύ συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, έμετος, οροφαρυγγικό άλγος, άλγος ανώτερης κοιλιακής χώρας, κοιλιακό άλγος, ναυτία	Πολύ συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία	Συχνές
	Ρίγη	Πολύ συχνές
Γενικές διαταραχές και παθήσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία	Πολύ συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ανοσογονικότητα

Όλοι οι ασθενείς ανέπτυξαν αντισώματα στην elosulfase alfa σε κλινικές μελέτες. Περίπου το 80% των ασθενών ανέπτυξαν εξουδερωτικά αντισώματα ικανά να αναστείλουν την elosulfase alfa από το να δεσμευτεί στον υποδοχέα μαννόζη-6-φωσφορική ανεξάρτητη από κατιόντα. Βιώσιμες βελτιώσεις στα μέτρα αποτελεσματικότητας και μειώσεις στη θεϊκή κερατάνη (KS) στα ούρα με την πάροδο του χρόνου παρατηρήθηκαν σε μελέτες, παρά την παρουσία αντισωμάτων κατά της elosulfase alfa. Δεν βρέθηκαν συσχετισμοί μεταξύ υψηλότερων τίτλων αντισωμάτων ή εξουδερωτικής θετικότητας αντισωμάτων και μειώσεων στις μετρήσεις αποτελεσματικότητας ή της εμφάνισης αναφυλαξίας ή άλλων αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Ανιχνεύθηκαν αντισώματα IgE κατά της elosulfase alfa στο $\leq 10\%$ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία και δεν σχετίζονται πάντα με αναφυλαξία ή άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή/και την αποχώρηση από τη θεραπεία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στους ασθενείς < 5 ετών, το γενικό προφίλ ασφαλείας του Vimizim με δόση 2 mg/kg/εβδομάδα ήταν συνεπές με το προφίλ ασφαλείας του Vimizim που παρατηρήθηκε σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες, εξερευνήθηκαν δόσεις elosulfase alfa έως και 4 mg/kg ανά εβδομάδα και δεν προσδιορίστηκαν συγκεκριμένες ενδείξεις ή συμπτώματα μετά από τις υψηλότερες δόσεις. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο προφίλ ασφαλείας. Για διαχείριση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων, βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιπά προϊόντα, ένζυμα διατροφικής οδού, μεταβολισμού. κωδικός ATC: A16AB12.

Μηχανισμός δράσης

Οι βλενοπολυσακχαριδώσεις αποτελούν μια ομάδα διαταραχών λυσοσωμικής αποθήκευσης που προκαλούνται από ανεπάρκεια συγκεκριμένων λυσοσωμικών ενζύμων που απαιτούνται για τον καταβολισμό των γλυκοζαμινογλυκανών (GAG). Η MPS IVA χαρακτηρίζεται από την απουσία ή τη σημαντική μείωση της δραστηριότητας της *N*-ακετυλογαλακτοζαμίνης-6-θειικής. Η ανεπάρκεια δραστηριότητας σουλφατάσης οδηγεί στη συσσώρευση υποστρωμάτων GAG, KS και χονδροϊτίνη-6-θειικής (C6S) στο λυσοσωμικό διαμέρισμα των κυττάρων σε ολόκληρο το σώμα. Η συσσώρευση οδηγεί σε εκτεταμένη κυτταρική, ιστική και οργανική δυσλειτουργία. Η Elosulfase alfa προορίζεται για την παροχή του εξωγενούς ενζύμου *N*-ακετυλογαλακτοζαμίνης-6-σουλφατάσης που θα λαμβάνεται στα λυσοσώματα και θα αυξάνει τον καταβολισμό των GAGs KS και C6S. Στην πρόσληψη ενζύμων από τα κύτταρα στα λυσοσώματα επεμβαίνουν υποδοχείς μαννόζη-6-φωσφατάσης ανεξάρτητοι κατιόντων που οδηγούν σε αποκατασταθείσα δραστηριότητα GALNS και κάθαρση των KS και C6S.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί με Vimizim αξιολόγησαν την επίδραση της θεραπείας στις συστηματικές εκδηλώσεις της MPS IVA σε διάφορους τομείς συμπεριλαμβανομένης της αντοχής, της αναπνευστικής λειτουργίας, της ταχύτητας ανάπτυξης και της κινητικότητας καθώς και της KS ούρων.

Συνολικά 235 ασθενείς με MPS IVA εντάχθηκαν και εκτέθηκαν σε Vimizim σε έξι κλινικές μελέτες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vimizim αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη Φάσης 3, η οποία περιλάμβανε 176 ασθενείς με MPS IVA, με εύρος ηλικίας από 5 έως 57 ετών. Η πλειονότητα των ασθενών παρουσίασε βραχύ ύψος, υποβαθμισμένη αντοχή και μυοσκελετικά συμπτώματα. Ασθενείς που θα μπορούσαν να περπατήσουν για περισσότερο από 30 μέτρα (m) αλλά λιγότερο από 325 m σε μια Δοκιμασία Βάδισης 6 Λεπτών (MWT) κατά την έναρξη εντάχθηκαν στη μελέτη.

Οι ασθενείς λάμβαναν elosulfase alfa 2 mg/kg κάθε εβδομάδα (n=58) ή 2 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα (n=59) ή εικονικό φάρμακο (n=59) για 24 εβδομάδες στο σύνολο. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με αντιισταμινικά πριν από κάθε έγχυση. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η μεταβολή από την τιμή έναρξης στην απόσταση 6 MWT σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η μεταβολή από την τιμή έναρξης στη Δοκιμασία Ανάβασης Σκάλας 3 Λεπτών (MSCT) και τα επίπεδα KS στα ούρα την Εβδομάδα 24. Συνολικά 173 ασθενείς εντάχθηκαν ακολούθως σε μια μελέτη επέκτασης στην οποία οι ασθενείς λάμβαναν 2 mg/kg elosulfase alfa κάθε εβδομάδα ή 2 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα και κατόπιν όλοι μετέβησαν στα 2 mg/kg κάθε εβδομάδα κατόπιν διαθεσιμότητας των αποτελεσμάτων της Εβδομάδας 24.

Τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία αξιολογήθηκαν την Εβδομάδα 24 (βλ. Πίνακα 3). Η επίδραση της πρότυπης θεραπείας στην απόσταση που καλύφθηκε με βάδισμα σε 6 λεπτά σε σύγκριση με εκείνη του εικονικού φαρμάκου ήταν 22,5 m (CI₉₅, 4,0, 40,9, p=0,0174) για το σχήμα 2 mg/kg ανά εβδομάδα. Η επίδραση της πρότυπης θεραπείας στα σκαλιά τα οποία ανεβαίνει ο ασθενής ανά λεπτό σε σύγκριση με εκείνα του εικονικού φαρμάκου ήταν 1,1 σκαλιά/λεπτό (CI₉₅, -2,1, 4,4, p=0,4935) για το σχήμα 2 mg/kg ανά εβδομάδα. Η επίδραση της πρότυπης θεραπείας για την ποσοστιαία αλλαγή στην KS στα ούρα, σε σύγκριση με εκείνη του εικονικού φαρμάκου ήταν -40,7% (CI₉₅, -49,0, -32,4, p=0,0001) για το σχήμα 2 mg/kg ανά εβδομάδα. Η διαφορά ήταν η μέγιστη ανάμεσα στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και την ομάδα εβδομαδιαίας θεραπείας για όλα τα τελικά σημεία. Τα αποτελέσματα από το σχήμα ανά δύο εβδομάδες στην απόσταση που καλύφθηκε με βάδισμα σε 6 λεπτά ή στα σκαλιά που ανέβηκαν ανά λεπτό ήταν συγκρίσιμα με εκείνα του εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα από ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε 2 mg ανά kg ανά εβδομάδα

	Vimizim			Εικονικό φάρμακο			Vimizim έναντι εικονικού φαρμάκου
	Έναρξη	Εβδομάδα 24	Μεταβολή	Έναρξη	Εβδομάδα 24	Μεταβολή	Διαφορά σε μεταβολές
N	58	57*	57	59	59	59	
Δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών (μέτρα)							
Μέση τιμή ± TA	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 (ΔE ₉₅ , 4,0, 40,9) (p = 0,0174)
Μέση τιμή με βάση το μοντέλο [‡] (95%ΔE) Τιμή p							
Δοκιμασία ανάβασης σκαλιών 3 λεπτών (σκαλιά/λεπτό)							
Μέση τιμή ± TA	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 (ΔE ₉₅ , -2,1, 4,4) (p = 0,4935)
Μέση τιμή με βάση το μοντέλο [‡] (95%ΔE) Τιμή p							

* Ένας ασθενής στην ομάδα του Vimizim λιποθύμησε μετά από 1 έγχυση

[‡] Η μέση τιμή με βάση το μοντέλο του Vimizim έναντι του εικονικού φαρμάκου, που έχει προσαρμοστεί για την έναρξη

Σε επιπλέον μελέτες επέκτασης, οι ασθενείς που λάμβαναν elosulfase alfa 2 mg/kg κάθε εβδομάδα, επέδειξαν συντήρηση της αρχικής βελτίωσης στην αντοχή και βιώσιμη μείωση της KS ούρων για έως 156 εβδομάδες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Είναι σημαντικό να ξεκινήσει η θεραπεία το συντομότερο δυνατό.

Η πλειονότητα ασθενών που έλαβαν Vimizim κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ήταν ηλικιακού εύρους παιδιών και εφήβων (5 έως 17 ετών). Σε μία μελέτη ανοικτής επισήμανσης, 15 παιδιατρικοί ασθενείς με MPS IVA ηλικίας κάτω των 5 ετών (9 μηνών έως < 5 ετών) έλαβαν 2 mg/kg Vimizim μία φορά την εβδομάδα για 52 εβδομάδες. Οι ασθενείς συνέχισαν με μια μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης για άλλες 52 εβδομάδες τουλάχιστον, συνολικά 104 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα ασφαλείας και φαρμακοδυναμικής σε αυτούς τους ασθενείς είναι

συνεπή με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στις πρώτες 52 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.8). Το μέσο (\pm TA) κανονικοποιημένο αρχικό αποτέλεσμα z του ύψους σε όρθια θέση ήταν -1,6 (\pm 1,61). Μετά από τις πρώτες 52 εβδομάδες θεραπείας το κανονικοποιημένο αποτέλεσμα z του ύψους σε όρθια θέση ήταν -1,9 (\pm 1,62). Κατά την εβδομάδα 104 το μέσο (\pm TA) κανονικοποιημένο αποτέλεσμα z του ύψους σε όρθια θέση ήταν -3,1 (\pm 1,13).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή για την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με Vimizim σε ένα ή περισσότερα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού σε MPS IVA. βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της elosulfase alfa αξιολογήθηκαν σε 23 ασθενείς με MPS IVA που έλαβαν εβδομαδιαίες ενδοφλέβιες εγχύσεις 2 mg/kg της elosulfase alfa για περίπου 4 ώρες για 22 εβδομάδες και συγκρίθηκαν οι παράμετροι της Εβδομάδας 0 και της Εβδομάδας 22. Την Εβδομάδα 22, οι μέσες τιμές AUC_{0-t} και C_{max} αυξήθηκαν κατά 181% και 192%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την Εβδομάδα 0.

Πίνακας 4: Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

* AUC_{0-t}, περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου στο πλάσμα από χρόνο μηδέν έως τον χρόνο της τελευταίας μετρήσιμης συγκέντρωσης,

† C_{max}, μέγιστη παρατηρηθείσα συγκέντρωση στο πλάσμα,

‡ CL, συνολική κάθαρση elosulfase alfa μετά την ενδοφλέβια χορήγηση,

§ t_{1/2}, ημίσεια ζωή αποβολής,

¶ T_{max}, χρόνος από μηδενική έως μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα

Βιομετασχηματισμός

Η Elosulfase alfa είναι μια πρωτεΐνη και αναμένεται να υποβαθμιστεί μεταβολικά μέσω της υδρόλυσης πεπτιδίων. Συνεπώς, η υποβαθμισμένη ηπατική λειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της elosulfase alfa.

Αποβολή

Η νεφρική αποβολή της elosulfase alfa θεωρείται ελάχιστων οδός για την κάθαρση. Η μέση ημίσεια ζωή (t_{1/2}) αυξήθηκε από 7,52 λεπτά την Εβδομάδα 0 σε 35,9 λεπτά την Εβδομάδα 22. Οι άνδρες και γυναίκες ασθενείς είχαν συγκρίσιμη κάθαρση elosulfase alfa και η κάθαρση δεν παρουσίασε τάση με την ηλικία ή το βάρος την εβδομάδα 22. Αξιολογήθηκε η επίδραση των αντισωμάτων στην φαρμακοκινητική της elosulfase alfa. Δεν ήταν εμφανής κάποιος συσχετισμός μεταξύ του συνολικού τίτλου αντισωμάτων και της κάθαρσης της ελοσουλφατάσης. Ωστόσο, ασθενείς με θετικές αποκρίσεις σε εξουδετερωτικά αντισώματα μείωσαν τις συνολικές τιμές κάθαρσης (CL) και παρέτειναν τον t_{1/2}. Παρά τη μεταβολή του προφίλ φαρμακοκινητικής, η παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων δεν επηρέασε τη φαρμακοδυναμική, την αποτελεσματικότητα ούτε την ασφάλεια των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με elosulfase alfa. Δεν υπήρξε εμφανής συσσωρευση elosulfase alfa στο πλάσμα μετά την εβδομαδιαία χορήγηση της δόσης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας που αξιολογούν το κεντρικό νευρικό, αναπνευστικό και καρδιαγγειακό σύστημα, τοξικότητας μονής δόσης και επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες και πιθήκους ή γονιμότητας και ανάπτυξης του εμβρύου-κνήματος σε επίμυες ή κονίλους. Η αξιολόγηση της μελέτης ανάπτυξης γύρω από και μετά τον τοκετό σε επίμυες παρεμποδίστηκε λόγω επακόλουθης χορήγησης DPH και συνεπώς περιορισμένης σχετικότητας.

Μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση του καρκινογόνου δυναμικού ή μελέτες για την αξιολόγηση του μεταλλαξιόγόνου δυναμικού δεν έχουν πραγματοποιηθεί με την elosulfase alfa. Μελέτες αναπαραγωγής έχουν πραγματοποιηθεί σε επίμυες σε δόσεις έως και 10πλάσιες της ανθρώπινης δόσης και δεν έχουν αποκαλύψει ενδείξεις υποβαθμισμένης γονιμότητας ή αναπαραγωγικής επίδοσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Οξικό νάτριο τριυδρικό
Μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Υδροχλωρίδιο αργινίνης
Σορβιτόλη (E420)
Πολυσορβίτης 20
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά την αραίωση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει επιδειχθεί για έως 24 ώρες σε 2°C – 8°C και μετά για έως 24 ώρες σε 23°C – 27°C.

Από πλευράς μικροβιολογικής ασφάλειας, το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης σε χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει συνήθως να είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες σε 2°C – 8°C και μετά 24 ώρες σε 23°C – 27°C κατά τη διάρκεια της χορήγησης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάφανο γυάλινο φιαλίδιο (Τύπου I) με ένα στοπ βουτυλικού ελαστικού και ένα ανοιγόμενο σφράγισμα (αλουμινίου) με πλαστικό πάωμα.

Μεγέθη συσκευασίας: 1 φιαλίδιο

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε φιαλίδιο Vimizim προορίζεται για μία μόνο χρήση. Το Vimizim πρέπει να αραιωθεί με διάλυμα προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική. Το αραιωμένο διάλυμα χορηγείται σε ασθενείς χρησιμοποιώντας ένα σετ έγχυσης. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα σετ έγχυσης εξοπλισμένο με ένα φίλτρο γραμμής 0,2 μm.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Προετοιμασία της έγχυσης Vimizim

Θα χρησιμοποιηθεί άσηπτη τεχνική.

Το Vimizim πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση.

Ο αριθμός των φιαλιδίων προς αραιώση βασίζεται στο μεμονωμένο βάρος του ασθενούς. Η συνιστώμενη δόση είναι 2 mg ανά kg.

1. Ο αριθμός φιαλιδίων προς αραιώση με βάση το βάρος μεμονωμένου ασθενούς και τη συνιστώμενη δόση των 2 mg/kg καθορίζεται χρησιμοποιώντας των εξής υπολογισμούς:
 - Βάρος ασθενή (kg) πολλαπλασιασμένο επί 2 (mg/kg) = Δόση ασθενή (mg)
 - Δόση ασθενή (mg) διαιρούμενη διά 1 (mg/ml συμπύκνωμα Vimizim) = Συνολικός αριθμός ml του Vimizim
 - Συνολική ποσότητα (ml) Vimizim διαιρούμενη διά 5 ml ανά φιαλίδιο = Συνολικός αριθμός φιαλιδίων
2. Ο υπολογισμένος συνολικός αριθμός φιαλιδίων στρογγυλοποιείται προς τα πάνω στο επόμενο ακέραιο φιαλίδιο. Ο κατάλληλος αριθμός φιαλιδίων αφαιρείται από το ψυγείο. Μην θερμαίνετε ούτε να εισάγετε στα μικροκύματα τα φιαλίδια. Μην ανακινείτε τα φιαλίδια.
3. Ένας σάκος έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα από χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9 %) λαμβάνεται κατάλληλα για ενδοφλέβια χορήγηση. Ο συνολικός όγκος της έγχυσης καθορίζεται από το σωματικό βάρος του ασθενή.
 - Ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 25 kg θα πρέπει να λαμβάνουν συνολικό όγκο 100 ml.
 - Ασθενείς που ζυγίζουν 25 kg ή περισσότερο θα πρέπει να λαμβάνουν συνολικό όγκο 250 ml.
4. Πριν την αφαίρεση του Vimizim από το φιαλίδιο, κάθε φιαλίδιο επιθεωρείται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Καθώς πρόκειται για διάλυμα πρωτεΐνης, ενδέχεται να επέλθει ήπια κροκιδώση (μικρές διαφανείς ίνες). Το διάλυμα Vimizim θα πρέπει να είναι διάφανο έως ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο έως ωχρό κίτρινο. Μην το χρησιμοποιείτε εάν το διάλυμα έχει αποχρωματιστεί ή εάν υπάρχουν ορατά σωματίδια στο διάλυμα.
5. Πρόκειται να αφαιρεθεί όγκος του διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) προς έγχυση και να απορριφθεί από τον σάκο έγχυσης, ίσως με τον όγκο του συμπυκνώματος Vimizim που πρόκειται να προστεθεί.
6. Ο υπολογισμένος όγκος του Vimizim από τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων αφαιρείται αργά με προσοχή για να αποτραπεί υπερβολική ανάδευση.
7. Το Vimizim προστίθεται αργά στον σάκο έγχυσης με προσοχή για να αποτραπεί ανάδευση.

8. Ο σάκος έγχυσης περιστρέφεται απαλά για να διασφαλιστεί κατάλληλη κατανομή του Vimizim. Μην ανακινείτε το διάλυμα.
9. Το αραιωμένο διάλυμα χορηγείται σε ασθενείς χρησιμοποιώντας ένα σετ έγχυσης. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα σετ έγχυσης εξοπλισμένο με ευθυγραμμισμένο φίλτρο 0,2 μm.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EE/1/14/914/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Απριλίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

MM/EEEE

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Π

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικής δραστικής ουσίας

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

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

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΌΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιοσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου)

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν την έναρξη σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα συμφωνήσει στο περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος με την εθνική αρμόδια αρχή. Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα πρέπει να διασφαλίσει ότι κατά την έναρξη, σε όλους τους Επαγγελματίες Υγείας που αναμένεται να χρησιμοποιούν ή/και να συνταγογραφούν το Vimizim παρέχεται ένα εκπαιδευτικό πακέτο.

Το εκπαιδευτικό πακέτο θα πρέπει να περιέχει τα εξής:

- Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος και το Ενημερωτικό Φυλλάδιο Ασθενή
- Εκπαιδευτικό υλικό για Επαγγελματίες Υγείας

Το εκπαιδευτικό υλικό για Επαγγελματίες Υγείας θα πρέπει να είναι ένας οδηγός χορήγησης δόσης και δοσολογίας βήμα προς βήμα που περιέχει πληροφορίες για τα εξής βασικά στοιχεία:

- τον υπολογισμό της δόσης και του όγκου έγχυσης
- τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης
- τον κίνδυνο αναφυλαξίας και σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων και τα απαραίτητα μέτρα για την ελαχιστοποίησή του:
 - όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν αντι-ισταμινικά με ή χωρίς αντιπυρετικά 30-60 λεπτά
 - πριν από την έναρξη της έγχυσης
 - θα πρέπει να είναι ανά πάσα στιγμή διαθέσιμη κατάλληλη ιατρική υποστήριξη όταν χορηγείται το VIMIZIM®
 - την ανάγκη άμεσης διακοπής της έγχυσης και εκκίνηση της κατάλληλης ιατρικής
 - θεραπείας αν επέλθουν αυτές οι αντιδράσεις

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Ορίστε ένα Μητρώο καταγραφής νόσου MPS IVA για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του elosulfase alfa.	Υποβολή της τελικής έκθεσης της μελέτης: Μάρτιος 2025

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vimizim 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
elosulfase alfa

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 5 mg elosulfase alfa σε διάλυμα 5 ml (1 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Οξικό νάτριο τριυδρικό
Μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Υδροχλωρική αργινίνη
Σορβιτόλη (E420)
Πολυσορβίτης 20
Υδωρ για ενέσιμα
Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο
5 mg/5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία χρήση μόνο
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο
Μην καταψύχετε
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/914/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ 5 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Vimizim 1 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
elosulfase alfa
IV χρήση μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 mg/5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Vimizim 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση elosulfase alfa

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Vimizim και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Vimizim
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Vimizim
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Vimizim
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Vimizim και ποια είναι η χρήση του

Το Vimizim περιέχει ένα ένζυμο που ονομάζεται elosulfase alfa, το οποίο ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως αγωγές ενζυμικής υποκατάστασης. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών με βλενοπολυσακχαρίδωση Τύπου IVA (νόσος MPS IVA γνωστό και Σύνδρομο Morquio A).

Άτομα με νόσο MPS IVA είτε έχουν παντελή έλειψη είτε δεν έχουν αρκετή N-ακετυλογαλακτοσαμίνη-6-σουλφατάση, ένα ένζυμο το οποίο διασπά συγκεκριμένες ουσίες στο σώμα όπως θεική κερατάνη, η οποία βρίσκεται σε πολλούς ιστούς του σώματος, συμπεριλαμβανομένων των χόνδρων και των οστών. Ως αποτέλεσμα, αυτές οι ουσίες δεν διασπώνται και δεν υφίστανται επεξεργασία από τον οργανισμό όπως θα έπρεπε. Συσσωρεύονται στους ιστούς παρεμβάλλοντας στη φυσιολογική τους λειτουργία και προκαλώντας τα συμπτώματα της MPS IVA, όπως δυσκολία στο βάδισμα, προβλήματα στην αναπνοή, χαμηλό ύψος και απώλεια ακοής.

Πώς λειτουργεί το Vimizim

Αυτό το φάρμακο αντικαθιστά το φυσικό ένζυμο N-ακετυλογαλακτοσαμίνη-6-σουλφατάση το οποίο λείπει σε ασθενείς με MPS IVA. Έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία βελτιώνει τη βάδιση και ότι μειώνει τα επίπεδα θεικής κερατάνης στον οργανισμό. Αυτό το φάρμακο μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα της MPS IVA.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Vimizim

Μην χρησιμοποιήσετε το Vimizim

- αν έχετε βιώσει απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές αντιδράσεις στην elosulfase alfa ή σε κάποιο από τα υπόλοιπα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναγράφονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Αν λαμβάνετε θεραπεία με Vimizim, ενδέχεται να αναπτύξετε αντιδράσεις στην έγχυση. Αντίδραση έγχυσης είναι οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια, συμπεριλαμβανομένης και της αλλεργικής αντίδρασης, που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή κατά τη διάρκεια της ημέρας μετά την έγχυση (βλ. παράγραφο 4). Αν βιώνετε τέτοια αντίδραση, **θα πρέπει αμέσως να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας.**
- Εάν έχετε μια αλλεργική αντίδραση κατά τη διάρκεια της έγχυσης, ο γιατρός σας ενδέχεται να επιβραδύνει ή να σταματήσει την έγχυσή σας. Ο γιατρός σας ενδέχεται επίσης να σας δώσει επιπλέον φάρμακα για να διαχειριστείτε τυχόν αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. αντιισταμινικά ή/και κορτικοστεροειδή).
- Αν νιώσετε πόνο στην πλάτη, μούδιασμα στα χέρια ή τα πόδια σας, ή έλλειψη ελέγχου των ούρων ή των κοπράνων, **θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας.** Αυτά τα προβλήματα μπορεί να αποτελούν μέρος της νόσου και μπορεί να προκαλούνται από πίεση στο νωτιαίο μυελό σας.

Άλλα φάρμακα και Vimizim

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Δεν θα πρέπει να λαμβάνετε το Vimizim κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός κι αν είναι σαφώς απαραίτητο. Δεν είναι γνωστό εάν το Vimizim εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συζητήστε με τον γιατρό σας αν τα οφέλη από τη λήψη του Vimizim είναι μεγαλύτερα από τον ενδεχόμενο κίνδυνο στο νεογέννητό σας ενώ θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό αν το Vimizim επηρεάζει την ανθρώπινη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα σε ζώα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Ζάλη αναφέρθηκε από κάποιους ασθενείς κατά τη διάρκεια της έγχυσης με Vimizim. Ενημερώστε τον γιατρό σας αν νοιώθετε ζάλη μετά την έγχυσή σας, ιδιαίτερος πριν οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε κάποια μηχανή όπου η ζάλη μπορεί να είναι επικίνδυνη.

Το Vimizim περιέχει νάτριο και σορβιτόλη (E420)

Αυτό το φάρμακο περιέχει 8 mg νάτριο (κύριο συστατικό του επιτραπέζιου/μαγειρικού αλατιού) σε κάθε φιαλίδιο των 5 ml. Αυτή η ποσότητα αντιστοιχεί σε ποσοστό 0,4 % της συνιστώμενης ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης νατρίου για τους ενήλικες.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 100 mg σορβιτόλη σε κάθε φιαλίδιο των 5 ml, που ισοδυναμούν με 40 mg/kg.

Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Εάν εσείς (ή το παιδί σας) πάσχετε από κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI), μια σπάνια γενετική διαταραχή, δεν πρέπει να λάβετε (εσείς ή το παιδί σας) αυτό το φάρμακο αν δεν το συζητήσετε πρώτα με τον γιατρό σας. Ο οργανισμός των ασθενών που πάσχουν από HFI δεν μπορεί να διασπάσει τη φρουκτόζη, πράγμα που ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές παρενέργειες.

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο αν εσείς ή το παιδί σας πάσχετε από HFI ή αν το παιδί σας δεν μπορεί πλέον να καταναλώσει γλυκές τροφές ή ποτά γιατί εκδηλώνει αδιαθεσία, εμετό ή δυσάρεστες αντιδράσεις όπως πρήξιμο, στομαχικές κράμπες ή διάρροια.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Vimizim

Ο γιατρός ή ο νοσηλευτής θα σας δώσει το Vimizim μέσω μίας έγχυσης σε μία φλέβα.

Αυτό το φάρμακο πρέπει να αραιωθεί πριν δοθεί. Ο γιατρός ή ο νοσηλευτής σας θα σας δώσει ορισμένα φάρμακα πριν από τη θεραπεία σας για να μειωθούν οι αλλεργικές αντιδράσεις και ενδέχεται επίσης να σας χορηγηθούν φάρμακα για να ελεγχθεί τυχόν πυρετός.

Δόση

Η δόση που λαμβάνετε βασίζεται στο βάρος του σώματός σας. Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για ενήλικες και παιδιά είναι 2 mg/kg σωματικού βάρους που χορηγούνται μία φορά την εβδομάδα στάγδην σε φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση). Κάθε έγχυση θα χορηγείται για περίπου 4 ώρες. Η θεραπεία με Vimizim μπορεί να ξεκινήσει σε όσο πιο μικρή ηλικία γίνεται και προορίζεται για μακροχρόνια χρήση.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή την νοσοκόμα σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο ή λίγο μετά από αυτό («αντιδράσεις έγχυσης»). Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν βαριές αλλεργικές αντιδράσεις (που δεν παρατηρούνται συχνά – μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους) και ήπιος έως μέτριος έμετος (που παρατηρείται πολύ συχνά – μπορεί να επηρεάσει περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους). Στα συμπτώματα της αλλεργικής αντίδρασης περιλαμβάνεται εξάνθημα, κνησμός ή κνιδώσεις στο δέρμα (που παρατηρούνται συχνά – μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους). **Εάν νιώσετε δυσκολία στην κατάποση ή την ομιλία, σοβαρή δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμό, οίδημα στο πρόσωπο ή τα χείλη, ζάλη ή αδύναμο σφυγμό, ενδέχεται να είναι συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης και πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.** Ανάλογα με τη σοβαρότητα της παρενέργειας, ο γιατρός σας ενδέχεται να καθυστερήσει ή να διακόψει προσωρινά την έγχυση ή/και να σας δώσει πρόσθετα φάρμακα για να αποτραπούν οι ενέργειες μίας βαριάς αλλεργικής αντίδρασης (π.χ. αντιισταμινικά ή/και κορτικοστεροειδή) ή για να πέσει ο πυρετός (αντιπυρετικά).

Οι πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν συμπτώματα αντιδράσεων έγχυσης όπως κεφαλαλγία, ναυτία, πυρετός, ρίγη και στομαχικό άλγος. Άλλες πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν διάρροια, πόνος στο στόμα και τον λαιμό, ζάλη και προβλήματα στην αναπνοή.

Συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε ήταν ο μυϊκός πόνος.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε τον γιατρό ή ή νοσοκόμα σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Vimizim

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί και το φιαλίδιο μετά το ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη ανοιγμένα φιαλίδια:

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην χρησιμοποιείτε το Vimizim αν το διάλυμα έχει αποχρωματιστεί ή περιέχει ορατά σωματίδια.

Μετά την αραίωση:

Το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την αραίωση. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης σε χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει συνήθως να είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες σε 2°C – 8°C και μετά 24 ώρες σε 23°C – 27°C κατά τη διάρκεια της χορήγησης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Vimizim

- Η δραστική ουσία του είναι η elosulfase alfa. Κάθε ml συμποκνώματος περιέχει 1 mg elosulfase alfa. Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 5 mg elosulfase alfa.
- Τα άλλα συστατικά είναι: τριυδρικό οξικό νάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, υδροχλωρική αργινίνη, σορβιτόλη, πολυσορβίτης 20 και ενέσιμο ύδωρ (βλ. παράγραφο 2 στο 'Το Vimizim φάρμακο περιέχει νάτριο και σορβιτόλη (E420)').

Εμφάνιση του Vimizim και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Vimizim παρέχεται ως πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα). Το διάφανο έως ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο έως ωχρό κίτρινο πυκνό διάλυμα πρέπει να μην περιέχει ορατά σωματίδια.

Μεγέθη συσκευασίας: 1 φιαλίδιο των 5 ml.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

<----->

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

Το Vimizim δεν θα πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στην ίδια έγχυση, εκτός από αυτά που αναφέρονται παρακάτω.

Κάθε φιαλίδιο Vimizim προορίζεται για μία μόνο χρήση. Το Vimizim πρέπει να αραιωθεί με διάλυμα προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική. Το αραιωμένο διάλυμα Vimizim προορίζεται για χορήγηση σε ασθενείς χρησιμοποιώντας ένα σετ έγχυσης. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα σετ έγχυσης εξοπλισμένο με ευθυγραμμισμένο φίλτρο 0,2 μm.

Τυχόν μη χρησιμοποιημένο προϊόν ή απόβλητο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Προετοιμασία της έγχυσης Vimizim (Χρήση άσηπτης τεχνικής)

1. Ο αριθμός φιαλιδίων προς αραιώση με βάση το βάρος μεμονωμένου ασθενούς πρέπει να καθοριστεί και να αφαιρεθεί από το ψυγείο εκ των προτέρων ούτως ώστε να έχει το χρόνο να φτάσει στους 23°C–27°C. Μην θερμαίνετε ούτε να εισάγετε στα μικροκύματα τα φιαλίδια. Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 2 mg/kg σωματικού βάρους που χορηγούνται μία φορά την εβδομάδα στάγδην σε φλέβα (μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης). Κάθε έγχυση θα διαρκεί περίπου 4 ώρες.
 - Βάρος ασθενή (kg) πολλαπλασιασμένο επί 2 (mg/kg) = Δόση ασθενή (mg)
 - Δόση ασθενή (mg) διαιρούμενη διά 1 (mg/ml συμπύκνωμα Vimizim) = Συνολικός αριθμός ml του Vimizim
 - Συνολική ποσότητα (ml) Vimizim διαιρούμενη διά 5 ml ανά φιαλίδιο = Συνολικός αριθμός φιαλιδίων
2. Ο υπολογισμένος συνολικός αριθμός φιαλιδίων στρογγυλοποιείται προς τα πάνω στο επόμενο ακέραιο φιαλίδιο.
3. Ένας σάκος έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα από χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) λαμβάνεται κατάλληλα για ενδοφλέβια χορήγηση. Ο συνολικός όγκος της έγχυσης καθορίζεται από το σωματικό βάρος του ασθενή.
 - Ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 25 kg θα πρέπει να λαμβάνουν συνολικό όγκο 100 ml.
 - Ασθενείς που ζυγίζουν 25 kg ή περισσότερο θα πρέπει να λαμβάνουν συνολικό όγκο 250 ml.
4. Πριν από την αραιώση, κάθε φιαλίδιο επιθεωρείται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Το διάφανο έως ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο έως ωχρό κίτρινο διάλυμα πρέπει να μην περιέχει ορατά σωματίδια. Μην ανακινείτε τα φιαλίδια.
5. Πρόκειται να αφαιρεθεί όγκος του διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) προς έγχυση και να απορριφθεί από σάκο έγχυσης 100 ml ή 250 ml, ίσος με τον όγκο του συμπυκνώματος Vimizim που πρόκειται να προστεθεί.
6. Ο υπολογισμένος όγκος του Vimizim από τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων αφαιρείται αργά με προσοχή για να αποτραπεί υπερβολική ανάδευση.
7. Ο όγκος του Vimizim πρόκειται να προστεθεί αργά στο διάλυμα για έγχυση που είναι χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9 %).

Όταν αραιώνεται με 100 ml διάλυμα προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %), ο αρχικός ρυθμός θα είναι 3 ml/ώρα. Ο ρυθμός έγχυσης θα αυξάνεται κάθε 15 λεπτά ως εξής: πρώτα αυξήστε τον ρυθμό στα 6 ml/ώρα, κατόπιν αυξάνετε τον ρυθμό κάθε 15 λεπτά με αυξητικά βήματα των 6 ml/ώρα μέχρι να επιτευχθεί ο μέγιστος ρυθμός των 36 ml/ώρα.

Όταν αραιώνεται με 250 ml διάλυμα προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %), ο αρχικός ρυθμός θα είναι 6 ml/ώρα. Ο ρυθμός έγχυσης θα αυξάνεται κάθε 15 λεπτά ως εξής: πρώτα αυξήστε τον ρυθμό στα 12 ml/ώρα, κατόπιν αυξάνετε τον ρυθμό κάθε 15 λεπτά με αυξητικά βήματα των 12 ml/ώρα μέχρι να επιτευχθεί ο μέγιστος ρυθμός των 72 ml/ώρα.

Βάρος ασθενούς (kg)	Συνολικός όγκος έγχυσης (ml)	Βήμα 1 Αρχικός ρυθμός έγχυσης 0-15 λεπτά (ml/ώρα)	Βήμα 2 15-30 λεπτά (ml/ώρα)	Βήμα 3 30-45 λεπτά (ml/ώρα)	Βήμα 4 45-60 λεπτά (ml/ώρα)	Βήμα 5 60-75 λεπτά (ml/ώρα)	Βήμα 6 75-90 λεπτά (ml/ώρα)	Βήμα 7 90+ λεπτά (ml/ώρα)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να αυξηθεί σύμφωνα με την ανεκτικότητα του ασθενή.

8. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να αναμειχθεί απαλά πριν από την έγχυση.
9. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για σωματιδιακή ύλη πριν από τη χρήση. Μην το χρησιμοποιείτε εάν το διάλυμα έχει αποχρωματιστεί ή εάν υπάρχει σωματιδιακή ύλη στο διάλυμα
10. Το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης σε χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει συνήθως να είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες σε 2°C – 8°C και μετά 24 ώρες σε 23°C – 27°C κατά τη διάρκεια της χορήγησης.