

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vimizim 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 1 mg alfaelosulfaasi\*. Üks 5 ml viaal sisaldab 5 mg alfaelosulfaasi.

\*Alfaelosulfaas on inimese N-atsetüülgalaktoosamiin-6-sulfataasi rekombinantne vorm (rhGALNS) ning seda toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil Hiina hamstri munasarja rakukultuuris.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks 5 ml viaal sisaldab 8 mg naatriumi ja 100 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).  
Läbipaistev või kergelt veiklev ja värvitu või helekollane lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Vimizim on näidustatud igas vanuses patsientidel IVA-tüüpi mukopolüsahharidoosi (Morquio A sündroomi, MPS IVA) raviks.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab jälgima arst, kellel on kogemusi IVA-tüüpi mukopolüsahharidoosi või muude pärilike ainevahetushaigustega patsientide ravis. Vimizimi peab patsiendile manustama asjakohase väljaõppega tervishoiutöötaja, kes on suuteline tulema toime meditsiiniliste eriolukordadega. Patsientide puhul, kes infusioone hästi taluvad, võib kaaluda manustamist kodus sobiva väljaõppega tervishoiutöötaja järelevalve all.

#### Annustamine

Alfaelosulfaasi soovitatav annus on 2 mg/Kg kehakaalu kohta, mis manustatakse üks kord nädalas. Kogu infusioonilahus tuleb manustada ligikaudu nelja tunni jooksul (vt tabel 1).

Kuna alfaelosulfaasi suhtes võib esineda ülitundlikkusreaktsioone, tuleb 30 kuni 60 minutit enne infusiooni alustamist anda patsiendile antihistamiine koos antipüreetikumiga või ilma (vt lõik 4.4).

#### Erirühmad

*Eakad patsiendid (≥ 65 aasta vanused)*

Vimizimi ohutus ja efektiivsus patsientidel, kes on vanemad kui 65 aastat, ei ole tõestatud, ning neile ei ole võimalik anda alternatiivse ravikeemi soovitusi. Ei ole teada, kas eakad patsiendid reageerivad ravile noorematest patsientidest erinevalt.

### Lapsed

Lastele annustamise skeem on samasugune kui täiskasvanutel. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1.

### Manustamisviis

Ainult intravenoosseks infusiooniks.

Vähem kui 25 kg kaaluvatele patsientidele manustatav lahuse koguhulk peab olema 100 ml. Kui kontsentraat lahjendatakse 100 milliliitris, peab infusiooni algkiirus olema 3 ml tunnis. Infusioonikiirust võib infusiooni taluvusest olenevalt iga 15 minuti järel suurendada alljärgnevalt: algkiirus tõstetakse esmalt kiirusele 6 ml tunnis, seejärel suurendatakse kiirust iga 15 minuti järel 6 ml/h võrra, kuni jõutakse maksimaalse kiiruseni 36 ml tunnis.

Vähemalt 25 kg kaaluvatele patsientidele manustatav lahuse koguhulk peab olema 250 ml. Kui kontsentraat lahjendatakse 250 milliliitris, peab infusiooni algkiirus olema 6 ml tunnis. Infusioonikiirust võib infusiooni taluvusest olenevalt iga 15 minuti järel suurendada alljärgnevalt: algkiirus tõstetakse esmalt kiirusele 12 ml tunnis, seejärel suurendatakse kiirust iga 15 minuti järel 12 ml/h võrra, kuni jõutakse maksimaalse kiiruseni 72 ml tunnis.

**Tabel 1. Soovituslik infundeeritav kogus ja infusioonikiirus\***

Patsien di kaal (kg)	Infundeerit av koguhulk (ml)	1. samm: infusioo ni algkiirus 0– 15 minut it (ml/h)	2. samm: 15– 30 minut it (ml/h)	3. samm: 30– 45 minut it (ml/h)	4. samm: 45– 60 minut it (ml/h)	5. samm: 60– 75 minut it (ml/h)	6. samm: 75– 90 minut it (ml/h)	7. samm: 90+ minut it (ml/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

\* Infusioonikiirust võib suurendada, lähtudes patsiendi infusiooni taluvusest.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

### 4.3 Vastunäidustused

Eluohulik ülitundlikkus (anafülaktiline reaktsioon) toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes (vt lõik 4.4).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Anafülaksia ja rasked allergilised reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes on teatatud anafülaksiast ja rasketest allergilistest reaktsioonidest. Seetõttu peavad alfaelosulfaasi manustamise ajal olema kohe kättesaadaval asjakohased meditsiinilised abivahendid. Selliste reaktsioonide tekkimisel katkestage viivitamatult infusioon ja alustage vajalikku ravi. Järgida tuleb erakorralises ravis kehtivaid ravinõudeid. Kui patsiendil esineb infundeerimise ajal allergilisi reaktsioone, tuleb järgmisel manustamiskorral olla ettevaatlik.

#### Infusioonireaktsioonid

Infusioonireaktsioonid olid kliinilistes uuringutes kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed. Infusioonireaktsioonide hulka võivad kuuluda allergilised reaktsioonid. Patsientidele tuleb enne

infusiooni anda antihistamiine koos antipüreetikumiga või ilma (vt lõik 4.2). Infusioonireaktsioonide leevendamisel tuleb lähtuda reaktsiooni raskusest; muu hulgas võib vajalik olla infusiooni aeglustamine või ajutine katkestamine ja/või lisaantihistamiinide, antipüreetikumide ja/või kortikosteroidide manustamine. Katkestage raskete infusioonireaktsioonide tekkimisel viivitamata infusioon ja alustage vajalikku ravi. Pärast rasket reaktsiooni ravimi taasmanustamisel tuleb olla ettevaatlik ning vajalik on raviarsti pidev järelevalve.

#### Seljaaju / lülisamba kaelaosa kompressioon

Kliinilistes uuringutes täheldati seljaaju / lülisamba kaelaosa kompressiooni nii Vimizimiga ravitud patsientidel kui ka platseebot saanud patsientidel. Patsiente tuleb jälgida seljaaju / lülisamba kaelaosa kompressiooni nähtude ja sümptomite (näiteks seljavalu, jäsemete halvatus kompressioonitasandist allpool, uriinipidamatus ja roojapidamatus) suhtes ning neid tuleb asjakohaselt ravida.

#### Piiratud naatriumisaldusega dieet

See ravim sisaldab 8 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 0,4%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g, ning ravim manustatakse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuses (vt lõik 6.6).

#### Sorbitool (E420)

See ravim sisaldab 100 mg sorbitooli ühes viaalis, millele vastab 40 mg/kg. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada, v.a äärmisel vajadusel.

Alla 2 aasta vanustel imikutel ja väikelastel ei pruugi olla pärilikku fruktoositalumatust veel diagnoositud. Intravenoosselt manustatavad sorbitooli/fruktoosi sisaldavad ravimid võivad olla eluohtlikud. Enne ravi tuleb hinnata täielikku ravi riski-kasu suhet lapsele.

Enne selle ravimi manustamist peab igalt patsiendilt võtma hoolika anamneesi, keskendudes päriliku fruktoositalumatuse sümptomitele.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Vimizimi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele või embrüo/loote arengule (vt lõik 5.3). Need uuringud on aga piiratud tähtsusega. Ettevaatusena on parem vältida Vimizimi kasutamist raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

#### Imetamine

Olemasolevad reproduktiivsusandmed loomadel on näidanud, et alfaelosulfaas eritub piima. Ei ole teada, kas alfaelosulfaas eritub inimese rinnapiima, kuid süsteemset toimet rinnapiima kaudu ei eeldata. Inimuuringutest pärinevate andmete puudumise tõttu tohib Vimizimi manustada imetavatele naistele vaid siis, kui potentsiaalne kasu naisele on suurem kui võimalik risk imikule.

#### Fertiilsus

Alfaelosulfaasiga tehtud mittekliinilistes uuringutes (vt lõik 5.3) ei ole täheldatud kahjulikku mõju fertiilsusele.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vimizim mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Teatatud on Vimizimi infusioonide aegsest peeringlusest, Kui pärast infusiooni tekib peeringlus, võib see mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimete hindamise aluseks on randomiseeritud topeltpime platseeboga kontrollitud uuring, kus IVA-tüüpi mukopolüsahharidoosiga 176 patsienti (vanuses 5 kuni 57 aastat) said 2 mg/kg alfaelosulfaasi üks kord nädalas (n = 58), 2 mg/kg alfaelosulfaasi üks kord kahe nädala järel (n = 59) või platseebot (n = 59).

Enamik kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimetest olid infusioonireaktsioonid, mida määratletakse reaktsioonidena, mis tekivad pärast infusiooni alustamist või infusioonile järgneval päeval. Kliinilistes uuringutes täheldati raskeid infusioonireaktsioone, mille hulka kuulusid anafülaksia, ülitundlikkus ja oksendamine. Infusioonireaktsioonide kõige sagedasemateks sümptomiteks (esinesid Vimizimiga ravitud patsientidest  $\geq 10\%$ -l ja platseeboga võrreldes  $\geq 5\%$  rohkem) olid peavalu, iiveldus, oksendamine, palavik, külmavärinad ja kõhuvalu. Infusioonireaktsioonid olid üldjuhul kerged või mõõduka raskusastmega; esinemissagedus oli suurem esimese 12 ravinädala vältel ning enamikul juhtudel vähenes aja jooksul.

##### Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 2 toodud andmed kirjeldavad kõrvaltoimeid, mis esinesid kliinilistes uuringutes Vimizimiga ravitud patsientidel.

Esinemissageduse määratlus on järgmine: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjestuses.

**Tabel 2. Vimizimiga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed**

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA eelistermin	Esinemissagedus
Immuunsüsteemi häired	Anafülaksia	Aeg-ajalt
	Ülitundlikkus	Sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
	Peeringlus	Väga sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Väga sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, oksendamine, orofarüingealne valu, ülakõhuvalu, kõhuvalu, iiveldus	Väga sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia	Sage
	Külmavärinad	Väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Väga sage

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes tekkisid kõigil patsientidel alfaelosulfaasi vastased antikehad. Ligikaudu 80%-l patsientidest tekkisid neutraliseerivad antikehad, mis on võimelised inhibeerima alfaelosulfaasi seondumist katioon-sõltumatule mannoos-6-fosfaadi retseptorile. Alfaelosulfaasi vastaste antikehade olemasolust hoolimata täheldati kliinilistes uuringutes efektiivsusnäitajate pidevat paranemist ning uriini kerataansulfaadi (KS) sisalduse vähenemist. Kõrgemate antikehade tiitrite või neutraliseerivate antikehade positiivse analüüsitulemuse ning efektiivsusnäitajate vähenemise või anafülaksia või muude ülitundlikkusreaktsioonide esinemise vahel ei leitud korrelatsioone. Alfaelosulfaasi vastaseid IgE antikehi täheldati  $\leq 10\%$ -l ravitud patsientidest ning neid ei ole püsivalt seostatud anafülaksia või muude ülitundlikkusreaktsioonide ja/või ravi katkestamisega.

### Lapsed

Alla 5 aasta vanustel patsientidel oli Vimizimi üldine ohutusprofiil annuse 2 mg/kg korral nädalas kooskõlas suurematel lastel täheldatud Vimizimi ohutusprofiiliga.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes uuriti alfaelosulfaasi annuseid kuni 4 mg/kg kehakaalu kohta nädalas ning suuremate annuste manustamise järel ei tuvastatud ühtegi spetsiifilist nähtu ega sümptomit. Erinevusi ohutusprofiilis ei täheldatud. Kõrvaltoimete leevendamise kohta teabe saamiseks vt lõigud 4.4 ja 4.8.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ensüümid.  
ATC-kood: A16AB12.

### Toimemehhanism

Mukopolüsahharidoos hõlmab lüsoomaalseid ladestushaigusi, mida põhjustab glükosaminoglükaanide (GAG) katabolismiks vajalike spetsiifiliste lüsoomaalsete ensüümide puudus. IVA-tüüpi mukopolüsahharidoosile on iseloomulik N-atsetüülgalaktoosamiin-6-sulfataasi puuduv või oluliselt vähenenud aktiivsus. Sulfataasi aktiivsuse puudulikkus põhjustab glükosaminoglükaanide substraatide, kerataansulfaadi ja kondroitiin-6-sulfaadi (C6S) akumulatsiooni rakkude lüsoomaalses kompartendis kogu kehas. Akumulatsioon tingib ulatusliku düsfunktsionaalsuse rakkudes, kudedes ja organites. Alfaelosulfaas varustab organismi eksogeense ensüümi N-atsetüülgalaktoosamiin-6-sulfataasiga, mis haaratakse lüsoosoomidesse, suurendades seeläbi glükosaminoglükaanide, kerataansulfaadi ja kondroitiin-6-sulfaadi katabolismi. Rakkudepoolset ensüümi haaret lüsoosoomidesse vahendavad katioon-sõltumatud mannoos-6-fosfaadi retseptorid, mille tulemusel taastuvad N-atsetüülgalaktoosamiin-6-sulfataasi (GALNS) aktiivsus ning kerataansulfaadi ja kondroitiin-6-sulfaadi kliirens.

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Vimizimiga tehtud kliinilistes uuringutes hinnati ravi mõju nii IVA-tüüpi mukopolüsahharidoosi süsteemse avaldumise eri aspektidele (sealhulgas vastupidavus, hingamisfunktsioonid, kasvukiirus ja mobiilsus) kui ka uriini kerataansulfaadile.

Kuude kliinilisse uuringusse kaasati kokku 235 IVA-tüüpi mukopolüsahharidoosiga patsienti, kes said Vimizimi.

Vimizimi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas platseeboga kontrollitud III faasi kliinilises uuringus, kuhu kaasati 176 IVA-tüüpi mukopolüsahharidoosiga patsienti (vanuses 5 kuni 57 aastat). Enamik patsientidest oli lühikest kasvu, vähenenud vastupidavusega ja lihas-skeletis avalduvate sümptomitega. Uuringusse kaasati patsiendid, kes suutsid algvisiidil tehtud 6-minutilise käimistestis (MWT) kõndida rohkem kui 30 meetrit, kuid vähem kui 325 meetrit.

Patsiendid said 2 mg/kg alfaelosulfaasi üks kord nädalas (n = 58), 2 mg/kg Vimizimi iga kahe nädala järel (n = 59) või platseebot (n = 59) kokku 24 nädala vältel. Kõigile patsientidele anti enne iga infusiooni antihistamiine. Esmaseks tulemusnäitajaks oli algvisiidil mõõdetud 6-minutilise käimistestis läbitud vahemaa muutus 24. nädalal platseeboga võrreldes. Teisesteks tulemusnäitajateks olid algvisiidil mõõdetud 3-minutilise trepist käimise testi (MSCT) tulemuse ja uriini kerataansulfaadi sisalduse muutused 24. nädalal. Kokku 173 patsienti kaasati hiljem jätku-uuringusse, kus patsiendid said 2 mg/kg alfaelosulfaasi üks kord nädalas või 2 mg/kg Vimizimi iga kahe nädala järel, seejärel määrati kõik patsiendid pärast 24. nädala andmete kogumist raviskeemile, kus manustati 2 mg/kg Vimizimi üks kord nädalas.

Esmast tulemusnäitajat ja teiseseid tulemusnäitajaid hinnati 24. nädalal (vt tabel 3). Modelleeritud ravitoime kuue minuti jooksul kõnnitava vahemaa osas oli 2 mg kehakaalu 1 kg kohta nädalas raviskeemi korral platseeboga võrreldes 22,5 m (usaldusvahemik<sub>95</sub>, 4,0, 40,9; p = 0,0174) võrra parem. Modelleeritud ravitoime minutis läbitavate trepiastmete osas oli 2 mg/kg kohta nädalas raviskeemi korral platseeboga võrreldes minutis 1,1 trepiastme (usaldusvahemik<sub>95</sub>, -2,1, 4,4; p = 0,4935) võrra parem. Modelleeritud ravitoime uriini kerataansulfaadi sisalduse protsentuaalse muutuse osas oli 2 mg kehakaalu 1 kg kohta nädalas raviskeemi korral platseeboga võrreldes -40,7% (usaldusvahemik<sub>95</sub>, -49,0, -32,4; p < 0,0001) võrra parem. Platseeborühma ja üks kord nädalas ravi saanud rühma vahel olid kõigi tulemusnäitajate erinevused suurimad. Iga kahe nädala järel ravi saanud rühma tulemused olid kuue minuti jooksul kõnnitava vahemaa või minutis trepiastmete läbimisel platseeborühmaga võrreldavad.

**Tabel 3. Platseebo kontrolliga kliinilises uuringus saadud tulemused raviskeemiga 2 mg/kg kohta nädalas**

	Vimizim			Platseebo			Vimizim vs. platseebo
	Algvisiit	24. nädal	Muutus	Algvisiit	24. nädal	Muutus	Muutuste erinevus
N	58	57*	57	59	59	59	
<b>6-minutiline käimistest (meetrites)</b>							
Keskmine ± Standardhälve	203,9 ±76,32	243,3 ±83,53	36,5 ±58,49	211,9 ±69,88	225,4 ±83,22	13,5 ±50,63	22,5 (CI <sub>95</sub> , 4,0, 40,9) (p = 0,0174)
<b>Mudelipõhine keskmine<sup>‡</sup> (usaldusvahemik (CI) 95%) p-väärtus</b>							
<b>3-minutiline trepist käimis test (astet minutis)</b>							
Keskmine ± Standardhälve	29,6 ±16,44	34,9 ±18,39	4,8 ±8,06	30,0 ±14,05	33,6 ±18,36	3,6 ±8,51	1,1 (CI <sub>95</sub> , -2,1, 4,4) (p = 0,4935)
<b>Mudelipõhine keskmine<sup>‡</sup> (usaldusvahemik (CI) 95%) p-väärtus</b>							

\* Üks patsient Vimizimi ravirühmas katkestas uuringus osalemise pärast ühte infusiooni

<sup>‡</sup> Vimizim vs platseebo mudelipõhine keskmine, korrigeeritud algvisiidi suhtes

Täiendavates jätku-uuringutes püsis alfaelosulfaasi 2 mg/kg kohta igal nädalal saavate patsientide vastupidavuse esialgne paremine ning uriini kerataansulfaadi sisalduse vähenemine oli stabiilne kuni 156 nädalani.

### Lapsed

Oluline on ravi võimalikult varajane alustamine.

Enamik kliiniliste uuringute ajal Vimizimi saanud patsientidest olid lapsed ja noorukid (vanusevahemikus 5 kuni 17 aastat). Avatud uuringus manustati IVA-tüüpi mukopolüsahharidoosiga 15 lapsele vanuses alla 5 aasta (9 kuud kuni < 5 aastat) 2 mg/kg Vimizimi üks kord nädalas 52 nädalat. Seejärel toimus patsientide pikaajaline veel vähemalt 52 nädalat kestev jälgimisuuring, kokku 104 nädalat. Ohutuse ja farmakodünaamikaga seotud tulemused neil patsientidel olid kooskõlas esimese 52 nädala jooksul täheldatud tulemustega (vt lõik 4.8). Algvisiidi keskmine (±SD) normaliseeritud seisupikkuse z-skoor oli -1,6 (±1,61). Pärast esimest 52 ravinädalat oli normaliseeritud seisupikkuse z-skoor -1,9 (±1,62). 104. nädalal oli keskmine (±SD) normaliseeritud seisupikkuse z-skoor -3,1 (±1,13).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Vimizimiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta IVA-tüüpi mukopolüsahharidoosi korral. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Alfaelosulfaasi farmakokineetilisi omadusi hinnati 23 IVA-tüüpi mukopolüsahharidoosiga patsiendil, kes said 22 nädala vältel üks kord nädalas alfaelosulfaasi ligikaudu nelja tunni pikkuseid intravenoosseid infusioone annuses 2 mg kehakaalu 1 kg kohta. Võrreldi 0-nädala ja 22. nädala parameetrid. 22. nädalaks suurenesid keskmine AUC<sub>0-t</sub> ja C<sub>max</sub> 0-nädalaga võrreldes vastavalt 181% ja 192%.



**Tabel 4. Farmakokineetilised omadused**

<b>Farmakokineetiline parameeter</b>	<b>0-nädal Keskmine (standardhälve)</b>	<b>22. nädal Keskmine (standardhälve)</b>
AUC <sub>0-t</sub> , minutites • µg/ml*	238 (100)	577 (416)
C <sub>max</sub> , µg/ml†	1,49 (0,534)	4,04 (3,24)
CL, ml minutis 1 kg kohta‡	10,0 (3,73)	7,08 (13,0)
t <sub>1/2</sub> , minutites§	7,52 (5,48)	35,9 (21,5)
T <sub>max</sub> , minutites¶	172 (75,3)	202 (90,8)

\* AUC<sub>0-t</sub>, plasmakontsentratsiooni ja aja kõveraalline pindala algthetkest kuni viimase mõõdetava kontsentratsiooni ajani

† C<sub>max</sub>, määratud maksimaalne plasmakontsentratsioon

‡ CL, alfaelosulfaasi kogukliirens pärast intravenooset manustamist

§ t<sub>1/2</sub>, eliminatsiooni poolväärtusaeg

¶ T<sub>max</sub>, aeg algthetkest maksimaalse plasmakontsentratsioonini

### Biotransformatsioon

Alfaelosulfaas on valk ja selle eeldatav lagundamine toimub metaboolselt peptiidhüdrolüüsi abil. Seetõttu ei mõjuta häirunud maksafunktsioon tõenäoliselt alfaelosulfaasi farmakokineetikat.

### Eritumine

Alfaelosulfaasi eritumist neerude kaudu võib kliirensi seisukohast pidada minimaalseks. Keskmine poolväärtusaeg (t<sub>1/2</sub>) tõusis 0-nädalal mõõdetud 7,52 minutilt 35,9 minutini 22. nädalal. Mees- ja naissoost patsientidel oli võrreldav alfaelosulfaasi kliirens ning 22. nädalaks ei mõjutanud kliirensit ei vanus ega kaal. Hinnati antikehade mõju alfaelosulfaasi farmakokineetikale. Antikehade kogutiitrite ja elosulfaasi kliirensi vahel ei täheldatud mingit seost. Patsientidel, kelle neutraliseerivate antikehade analüüsitulemus oli positiivne, vähenesid siiski kogukliirensi (CL) väärtused ja pikenes t<sub>1/2</sub>. Farmakokineetilise profiili muutustest hoolimata ei mõjutanud neutraliseerivate antikehade olemasolu alfaelosulfaasiga ravitud patsientidel ravimi farmakodünaamikat, efektiivsust ega ohutust. Iganädalase manustamise järel ei täheldatud alfaelosulfaasi akumulatsiooni plasmas.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud, kus hinnati nii mõju kesknärvisüsteemile ning respiratorsele ja kardiovaskulaarsele süsteemile kui ka üksik- ja korduvannuse toksilisust rottidel ja ahvidel või mõju fertiilsusele ning embrüo/loote arengule rottidel või küülikutel, ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Rottidega tehtud peri- ja postnataalse arengu uuringu hindamist takistab DPH edasine manustamine ning seetõttu on vastavad uuringutulemused piiratud tähtsusega.

Alfaelosulfaasi ei ole kasutatud pikaajalistes loomkatsetes, kus on hinnatud kartsinogeensust või mutageensust. Reproduktiooniuringuid on rottidega tehtud annustes, mis on inimestel kasutatavast annusest kuni 10 korda suuremad, ning need uuringud ei ole andnud mingeid tõendeid kahjuliku toime kohta fertiilsusele või reproduktioonile.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumatsetaattrihüdraat  
Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat  
Arginiinvesinikkloriid  
Sorbitool (E420)  
Polüsorbaat 20  
Süstevesi

## 6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

### Pärast lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis- füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C ning kuni 24 tundi temperatuuril 23°C...27°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitustingimused kasutaja vastutusel, ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, millele järgneb manustamiseks mõeldud aeg maksimaalselt 24 tundi temperatuuril 23°C kuni 27°C.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Butüülkummist punnkorgi ja pitseeritud (alumiiniumist) kattega ning eemaldatava plastkorgiga läbipaistvast klaasist viaal (1 tüüpi).

Pakendi suurus: 1 viaal.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vimizimi viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Vimizimi tuleb lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega aseptilistes tingimustes. Lahjendatud lahus manustatakse patsientidele infusioonikomplekti abil. Kasutada võib infusioonikomplekti, mis on varustatud voolikusisese 0,2 µm filtriga.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### Ettevalmistused Vimizimi infusiooniks

Rakendada tuleb aseptilist tehnikat.

Vimizimi tuleb enne manustamist lahjendada.

Lahjendatavate viaalide arv sõltub konkreetse patsiendi kehakaalust. Soovitatav annus on 2 mg/kg.

1. Konkreetse patsiendi kehakaalust sõltuv lahjendatavate viaalide arv ja soovitatav annus 2 mg/kg määratakse kindlaks alljärgneva arvutuskäiguga.
  - Patsiendi kehakaal (kg) korrutatud 2-ga (mg/kg) = patsiendi annus (mg)
  - Patsiendi annus (mg) jagatud 1-ga (mg/ml Vimizimi kontsentrati) = Vimizimi milliliitrite koguarv
  - Vimizimi koguhulk (ml) jagatud 5 milliliitriga viaali kohta = viaalide koguarv

2. Ümardage arvatud viaalide koguarv järgmise täisviaalini. Võtke külmkapist vajalik arv viaale. Ärge soojendage viaale ega ärge kuumutage neid mikrolaineahjus. Ärge raputage viaale.
3. Võtke intravenoosseks manustamiseks sobiv infusioonikott, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust. Infundeeritava lahuse koguhulk määratakse kindlaks patsiendi kehakaalu põhjal.
  - Vähem kui 25 kg kaaluvatele patsientidele manustatav lahuse koguhulk peab olema 100 ml.
  - 25 kg ja üle selle kaaluvatele patsientidele manustatav lahuse koguhulk peab olema 250 ml.
4. Enne Vimizimi viaalist eemaldamist tuleb iga viaali kontrollida visuaalselt osakeste ja värvuse muutuse suhtes. Kuna tegu on valgulahusega, võib esineda kergelt flokulatsiooni (õhukesti poolläbipaistvaid kiude). Vimizimi lahus peab olema läbipaistev või kergelt hägune ja värvitu või helekollane. Ärge kasutage lahust, kui selle värvus on muutunud või kui selles on osakesi.
5. Eemaldage infusioonikotist 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuse äravisatav kogus, mis on võrdne lisatava Vimizimi kontsentradi kogusega.
6. Eemaldage arvatud kogus Vimizimi aeglaselt ja ettevaatlikult vastavast arvust viaalidest, vältides ülemäärast loksutamist.
7. Lisage Vimizim aeglaselt ja ettevaatlikult infusioonikotti, vältides loksutamist.
8. Keerake ettevaatlikult infusioonikotti, et oleks tagatud Vimizimi ühtlane jaotumine. Ärge raputage lahust.
9. Manustage lahjendatud lahus patsiendile infusioonikomplekti abil. Kasutada võib infusioonikomplekti mis on varustatud voolikusisese 0,2 µm filtriga.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/14/914/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28 aprill 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

KK/AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu> .

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

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

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne ravimi turuletoomist peab müügiloo hoidja igas liikmesriigis kooskõlastama riikliku pädeva asutusega teabepaketi sisu ja formaadi. Müügiloo hoidja peab ravimi turuletoomisel tagama, et teabepaketiga varustatakse kõik tervishoiuspetsialistid, kes arvatavalt hakkavad Vimizimi kasutama ja/või välja kirjutama.

Teabepakett peab sisaldama järgnevat:

- ravimi omaduste kokkuvõte ja patsiendi teabeleht;
- tervishoiuspetsialistidele mõeldud teabematerjalid.

Tervishoiuspetsialistidele mõeldud teabematerjalid peavad sisaldama üksikasjalikke annustamise ja manustamise suuniseid, mis annavad teavet järgmiste põhielementide kohta:

- annuse ja infusiooni koguse arvutamine;
- infusioonikiiruse arvutamine;
- anafülaksia ja raskete allergiliste reaktsioonide risk ning selle minimeerimiseks vajalikud meetmed:
  - kõigile patsientidele tuleb 30 kuni 60 minutit enne infusiooni alustamist anda antihistamiine koos antipüreetikumiga või ilma;
  - infusioonilahuse VIMIZIM® manustamise ajal peavad kohe kättesaadaval olema asjakohased meditsiinilised abivahendid;
  - kirjeldatud reaktsioonide tekkimisel tuleb infusioon viivitamatult katkestada ja alustada tuleb vajalikku ravi.

- **Müügilooajärgsed kohustused**

Müügiloo hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
Alfaelosulfaasi pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks IVA-tüüpi mukopolüsahharidoosi haigusregistri loomine	Uuringu lõpparuande esitamine:  märts 2025

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vimizim 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon  
alfaelsulfaas

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 5 mg alfaelsulfaasi 5 ml lahuses (1 mg/ml).

### 3. ABIAINED

Naatriumatsetaatrihüdraat  
Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat  
Arginiinvesinikkloriid  
Sorbitool (E420)  
Polüsorbaat 20  
Süstevesi  
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

infusioonilahuse kontsentratsioon  
1 vial  
5 mg / 5 ml

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne infusioon pärast manustamiskõlblikuks muutmist

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis  
Mitte lasta külmuda  
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/14/914/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**5 ml VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Vimizim 1 mg/ml steriilne kontsentraat  
alfaelosulfaas  
i.v. pärast lahjendamist

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

5 mg/5 ml

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Vimizim 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat alfaelosulfaas

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Vimizim ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vimizimi kasutamist
3. Kuidas Vimizimi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vimizimi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Vimizim ja milleks seda kasutatakse**

Vimizim sisaldab ensüüm alfaelosulfaasi, mis kuulub ensüümi asendusravivis kasutatavate ravimite rühma. Vimizimi kasutatakse täiskasvanute ja laste ravimiseks, kellel on IVA-tüüpi mukopolüsahharidoos (MPS IVA ehk Morquio A sündroom).

IVA-tüüpi mukopolüsahharidoosiga inimestel puudub täielikult ensüüm N-atsetüülgalaktoosamiin-6-sulfataas või seda on liiga vähe. See ensüüm lagundab kehas teatud aineid (näiteks kerataansulfaati), mida leidub keha paljudes kudedes, muu hulgas kõhredes ja luudes. Seetõttu ei lagunda ega töötle organism neid aineid nii, nagu peaks. Ained kogunevad kudedesse, mis häirib nende normaalset talitlust ning põhjustab IVA-tüüpi mukopolüsahharidoosi sümptomeid, näiteks kõndimishäireid, hingamisprobleeme, lühikest kasvu ja kuulmiskadu.

#### **Vimizimi toimemehhanism**

See ravim asendab looduslikku ensüümi N-atsetüülgalaktoosamiin-6-sulfataasi, mille vaegus on IVA-tüüpi mukopolüsahharidoosiga patsientidel. Tõestatud on, et ravi parandab kõndimist ja vähendab kerataansulfaadi sisaldust kehas. See ravim võib leevendada IVA-tüüpi mukopolüsahharidoosi sümptomeid.

#### **2. Mida on vaja teada enne Vimizimi kasutamist**

##### **Teile ei tohi Vimizimi manustada**

- kui teil on esinenud eluohtlikke allergilisi reaktsioone alfaelosulfaasile või selle ravimi mis tahes koostisosadele (loetletud lõigus 6).

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

- Kui teid ravitakse Vimizimiga, võivad teil tekkida infusioonireaktsioonid. Infusioonireaktsioon on mis tahes kõrvaltoime, muu hulgas allergiline reaktsioon, mis tekib infusiooni ajal või infusioonile järgneva päeva jooksul (vt lõik 4). Kui teil tekib mõni selline reaktsioon, **peate viivitamatult võtma ühendust oma arstiga.**

- Kui teil tekib infusiooni ajal allergiline reaktsioon, võib teie arst infundeerimist aeglustada või infusiooni katkestada. Teie arst võib allergiliste reaktsioonide leevendamiseks anda teile ka lisaravimeid (näiteks antihistamiinid ja/või kortikosteroidid).
- Kui tunnete seljavalu või käte või jalgade tuimust või teil tekib uriini- või roojapidamatus, **peate viivitamatult võtma ühendust oma arstiga**. Need probleemid võivad olla osa haigusest ja nende põhjuseks võib olla surve seljaajule.

### **Muud ravimid ja Vimizim**

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Teile ei tohi Vimizimi raseduse ajal manustada, kui see ei ole hädavajalik. Ei ole teada, kas Vimizim eritub rinnapiima. Kui imetate, tehke koos oma arstiga kindlaks, kas kasu Vimizimi manustamisest on suurem kui võimalik risk vastsündinule. Ei ole teada, kas Vimizim mõjutab viljakust. Loomkatsetes ei ole mõju viljakusele täheldatud.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Mõningate patsientide puhul on teatatud peeringlusest Vimizimi infusiooni ajal. Teatage oma arstile, kui pärast infusiooni tunnete peeringlust, eeskätt enne autojuhtimist või mis tahes masinatega töötamist, mil peeringlusts võib olla ohtlik.

### **Vimizim sisaldab naatriumi ja sorbitooli (E420)**

Ravim sisaldab 8 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 5 ml viaalis. See on võrdne 0,4%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. See ravim sisaldab 100 mg sorbitooli ühes 5 ml viaalis, mis vastab 40 mg/kg. Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui teil (või teie lapsel) on pärilik harvaesinev fruktoositalumatus, ei tohi teie (või teie laps) arstiga nõu pidamata seda ravimit kasutada. Päriliku fruktoositalumatusega patsientide organism ei suuda lagundada fruktoosi. See võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid.

Enne ravimi kasutamist teavitage oma arsti, kui teil (või teie lapsel) esineb pärilik fruktoositalumatus või kui teie (või teie laps) ei saa enam tarbida magusaid toiduaineid või jooke, sest esinevad iiveldus, oksendamine või ebameeldivad nähud, nt puhitustunne, kõhukrambid või kõhulahtisus.

## **3. Kuidas Vimizimi kasutada**

Arst või meditsiiniõde manustab teile Vimizimi veresoonde infundeerimise teel.

Ravimit tuleb enne manustamist lahjendada. Arst või meditsiiniõde annab teile enne ravi allergiliste reaktsioonide vähendamiseks teatud ravimeid ja teile võidakse anda ka ravimeid, mis aitavad alandada palavikku.

### **Annus**

Teile manustatav annus sõltub teie kehakaalust. Soovitatav annustamisskeem täiskasvanutele ja lastele on 2 mg/kg kehakaalu kohta, mis manustatakse üks kord nädalas tilgutiga veeni (intravenoosse infusioonina). Iga infusioon kestab ligikaudu neli tundi. Ravi Vimizimiga võib alustada võimalikult varajases nooruses ja ravim on mõeldud pikaajaliseks kasutamiseks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Peamiselt on patsientidel kõrvaltoimeid täheldatud ravimi manustamise ajal või vahetult pärast seda („infusioonireaktsioonid”). Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid rasked allergilised reaktsioonid (esinevad aeg-ajalt ja võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st) ja kerge või mõõdukas oksendamine

(esineb väga sageli ja võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st). Allergiliste reaktsioonide sümptomite hulka kuuluvad nahalööve, sügelus või nõgestõbi (esineb sageli –võib esineda kuni ühel inimesel 10-st). **Kui teil tekib neelamisraskus, kõnehäire, raske õhupuudus või hingeldamine, näo või huulte turse, pearinglus või pulsi nõrgenemine, võivad need olla raske allergilise reaktsiooni sümptomid ja te peate teavitama neist viivitamatult oma arsti.** Olenevalt kõrvaltoime raskusest võib arst teie infusiooni aeglustada või selle ajutiseks katkestada ja/või manustada teile lisaravimeid, mis leevendavad rasket allergilist reaktsiooni (näiteks antihistamiinid ja/või kortikosteroidid) või alandavad palavikku (antipüreetikumid).

Väga sagedate kõrvaltoimete hulka kuuluvad infusioonireaktsioonide sümptomid, näiteks peavalu, iiveldus, palavik, külmavärinad ja kõhuvalu. Muud väga sagedad kõrvaltoimed on kõhulahtisus, suuõõne ja neelu piirkonna valu, pearinglus ning hingamisraskus.

Sagedate kõrvaltoimetena täheldati lihaskrampe.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Vimizimi säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast tähist „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaalid:

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage Vimizimi, kui lahus on värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi.

### Pärast lahjendamist

Ravim tuleb pärast lahjendamist kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitustingimused kasutaja vastutusel, ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, millele järgneb manustamiseks mõeldud aeg maksimaalselt 24 tundi temperatuuril 23 °C kuni 27 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Vimizim sisaldab**

- Toimeaine on alfaelosulfaas. Üks milliliiter kontsentrati sisaldab 1 mg alfaelosulfaasi. Iga 5 ml viaal sisaldab 5 mg alfaelosulfaasi.
- Teised koostisosad on naatriumatsetaattriühüdraat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, arginiinvesinikkloriid, sorbitool, polüsorbaat 20 ja süstevesi (vt lõik 2, alalõik „Vimizim sisaldab naatriumi ja sorbitooli (E420)”).

### **Kuidas Vimizim välja näeb ja pakendi sisu**

Vimizim on saadaval infusioonilahuse kontsentratsioonina (steriilne kontsentraat). Läbipaistev või kergelt veiklev ja värvitu või helekollane kontsentraat ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

Pakendi suurus: üks 5 ml viaal.

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

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

### **Infoleht on viimati uuendatud KK/AAAA**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.  
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

<----->  
Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

*Vimizimi ei tohi infundeerimiseks segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud allpool.*

Vimizimi iga viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Infusioonilahuse kontsentrati tuleb lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega aseptilistes tingimustes. Lahjendatud Vimizimi lahus manustatakse patsientidele infusioonikomplekti abil. Kasutada võib infusioonikomplekti, millel on voolikusisene 0,2 µm filter.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **Ettevalmistused Vimizimi infusiooniks (rakendage aseptilist tehnikat)**

1. Määrake konkreetse patsiendi kehakaalu põhjal kindlaks lahjendatavate viaalide arv. Võtke viaalid külmkapist enne lahjendamist välja, et need soojeneksid temperatuurile 23°C...27°C. Ärge kuumutage viaale ega pange neid mikrolaineahju. Soovitatav annus on 2 mg/kg kehakaalu kohta, mis manustatakse üks kord nädalas tilgutiga veeni (intravenoosse infusioonina). Ühele infusioonile kulub ligikaudu neli tundi.
  - Patsiendi kehakaal (kg) korrutatud 2-ga (mg/kg) = patsiendi annus (mg)
  - Patsiendi annus (mg) jagatud 1-ga (mg/ml Vimizimi kontsentrati) = Vimizimi milliliitrite koguarv
  - Vimizimi koguhulk (ml) jagatud 5 milliliitriga viaali kohta = viaalide koguarv
2. Ümardage arvutatud viaalide koguarv järgmise täisviaalini.
3. Võtke intravenoosseks manustamiseks sobiv infusioonikott, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust. Infundeeritava lahuse koguhulk määratakse kindlaks patsiendi kehakaalu põhjal.
  - Vähem kui 25 kg kaaluvatele patsientidele manustatav lahuse koguhulk peab olema 100 ml.



- 25 kg ja üle selle kaaluvatele patsientidele manustatav lahuse koguhulk peab olema 250 ml.
4. Enne lahjendamist tuleb iga viaali kontrollida osakeste ja värvuse muutuse suhtes. Läbipaistev või kergelt veiklev ja värvitu või helekollane lahus ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi. Ärge raputage viaale.
  5. Eemaldage 100 ml või 250 ml mahutavusega infusioonikotist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuse äravisatav kogus, mis on võrdne lisatava Vimizimi kogusega.
  6. Eemaldage arvutatud kogus Vimizimi aeglaselt ja ettevaatlikult vastavast arvust viaalidest, vältides ülemäärast loksutamist.
  7. Vimizimi kogus tuleb lisada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusesse aeglaselt.

**Kui ravim on lahjendatud 100 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega,** peab infundeerimise algkiirus olema 3 ml tunnis. Infusioonikiirust suurendatakse iga 15 minuti järel alljärgnevalt: algkiirus tõstetakse esmalt kiirusele 6 ml tunnis, seejärel suurendatakse kiirust iga 15 minuti järel 6 ml/h võrra, kuni jõutakse maksimaalse kiiruseni 36 ml tunnis.

**Kui ravim on lahjendatud 250 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega,** peab infundeerimise algkiirus olema 6 ml tunnis. Infusioonikiirust suurendatakse iga 15 minuti järel alljärgnevalt: algkiirus tõstetakse esmalt kiirusele 12 ml tunnis, seejärel suurendatakse kiirust iga 15 minuti järel 12 ml/h võrra, kuni jõutakse maksimaalse kiiruseni 72 ml tunnis.

Patsiendi kaal (kg)	Infundeeritav koguhulk (ml)	1. samm: infusiooni algkiirus 0–15 minutit (ml/h)	2. samm: 15–30 minutit (ml/h)	3. samm: 30–45 minutit (ml/h)	4. samm: 45–60 minutit (ml/h)	5. samm: 60–75 minutit (ml/h)	6. samm: 75–90 minutit (ml/h)	7. samm: 90+ minutit (ml/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

Infusioonikiirust võib suurendada, lähtudes patsiendi infusioonitaluvusest.

8. Keerake enne infundeerimist ettevaatlikult infusioonikotti, et lahjendatud lahus seguneks.
9. Lahjendatud lahust tuleb enne kasutamist kontrollida visuaalselt osakeste suhtes. Ärge kasutage, kui lahuse värvus on muutunud või kui selles on osakesi.
10. Lahjendatud ravim tuleb kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikusaeg ja säilitustingimused kasutaja vastutusel, ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, millele järgneb manustamiseks mõeldud aeg maksimaalselt 24 tundi temperatuuril 23°C kuni 27°C.