

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vimizim 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 1 mg elosulfaasi alfaa*. Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 5 mg elosulfaasi alfaa.

*Elosulfaasi alfa on rekombinantti ihmisen N-asetyyliGalaktoosiamiini-6-sulfataasi (rhGALNS), joka on valmistettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluviljelmässä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 8 mg natriumia ja 100 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).
Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaaleankellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vimizim on tarkoitettu tyypin IVA mukopolysakkaridoosin (Morquion oireyhtymä A, Morquio A Syndrome, MPS IVA) hoitoon kaikenikäisillä potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon tulee tapahtua MPS IVA:n tai muiden perinnöllisten aineenvaihduntasairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Vimizimin annon tulee tapahtua asianmukaisen koulutuksen saaneen terveydenhoidon ammattihenkilön toimesta, jolla on pätevyys ryhtyä lääketieteellisen hätätilanteen vaatimiin toimiin. Hoidon antamista kotona asianmukaisesti koulutetun terveydenhoidon ammattihenkilön valvonnassa voidaan harkita potilaille, jotka sietävät infuusioita hyvin.

Annostus

Suositeltu elosulfaasi alfa -annos on 2 mg painokiloa kohti annettuna kerran viikossa. Infuusion kokonaistilavuus tulisi antaa noin 4 tunnin aikana (ks. taulukko 1).

Elosulfaasi alfaan liittyvien mahdollisten yliherkkyysoireiden vuoksi potilaiden tulisi saada antihistamiineja, joko antipyreeteillä tai ilman, 30–60 minuuttia ennen infuusion aloittamista (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Vimizim-valmisteen turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiailla potilailla ei ole varmistettu, eikä näille potilaille voida suositella muuta vaihtoehtoista hoito-ohjelmaa. Ei ole tiedossa, onko iäkkäiden potilaiden vaste erilainen kuin nuoremmilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden annostus on sama kuin aikuispotilailla. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 4.8 ja kohdassa 5.1.

Antotapa

Vain laskimonsisäiseen infuusioon.

Potilaiden, jotka painavat alle 25 kg, tulisi saada 100 ml:n kokonaistilavuus. Laimennettuna 100 ml:n tilavuuteen infuusion aloitusnopeuden tulisi olla 3 ml/t. Infuusionopeutta voidaan lisätä siedon mukaan 15 minuutin välein seuraavasti: ensin lisätään nopeudeksi 6 ml/t, ja sitten nopeutta lisätään 15 minuutin välein 6 ml:lla/t, kunnes maksiminopeus 36 ml/t on saavutettu.

Potilaiden, jotka painavat 25 kg tai enemmän, tulisi saada 250 ml:n kokonaistilavuus. Laimennettuna 250 ml:n tilavuuteen infuusion aloitusnopeuden tulisi olla 6 ml/t. Infuusionopeutta voidaan lisätä siedon mukaan 15 minuutin välein seuraavasti: ensin lisätään nopeudeksi 12 ml/t, ja sitten nopeutta lisätään 15 minuutin välein 12 ml:lla/t, kunnes maksiminopeus 72 ml/t on saavutettu.

Taulukko 1: Suositeltavat infuusiutilavuudet ja -nopeudet*

Potilaan paino (kg)	Infuusion kokonaistilavuus (ml)	Vaihe 1 Infuusion aloitusnopeus 0–15 minuuttia (ml/t)	Vaihe 2 15–30 minuuttia (ml/t)	Vaihe 3 30–45 minuuttia (ml/t)	Vaihe 4 45–60 minuuttia (ml/t)	Vaihe 5 60–75 minuuttia (ml/t)	Vaihe 6 75–90 minuuttia (ml/t)	Vaihe 7 90+ minuuttia (ml/t)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

* Infuusionopeutta voidaan lisätä potilaan siedon mukaan.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Hengenvaarallinen yliherkkyys (anafylaktinen reaktio) vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Anafylaksia tai vakava allerginen reaktio

Anafylaksiasta ja vakavista allergisista reaktioista on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. Siksi asianmukaisten lääkintävälineiden tulee olla valmiina saatavilla, kun elosulfaasi alfaa annetaan. Jos näitä reaktioita ilmenee, infuusio on lopetettava välittömästi ja aloitettava asianmukainen hoito. Käytössä olevat lääketieteellisten hätätilanteiden hoitostandardit tulee ottaa huomioon. Jos infuusio on aiheuttanut potilaalle aiemmin allergisen reaktion, valmistetta uudelleen käytettäessä on noudatettava varovaisuutta.

Infuusioreaktiot

Infuusioreaktiot (IR) olivat yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa. Infuusioreaktiot voivat sisältää allergisia reaktioita. Potilaiden tulisi saada antihistamiineja antipyreeteillä tai ilman ennen infuusion aloittamista (ks. kohta 4.2). Infuusioreaktioiden hoidon tulee perustua reaktion vakavuuteen ja sen tulee käsittää infuusion hidastaminen tai väliaikainen keskeyttäminen ja/tai ylimääräisten antihistamiinien, antipyreettien ja/tai kortikosteroidien antaminen. Jos infuusioreaktioita ilmenee, infuusio on lopetettava välittömästi ja aloitettava asianmukainen hoito. Uudelleen antamisessa vakavan reaktion jälkeen on noudatettava varovaisuutta ja se on tehtävä hoitavan lääkärin tarkassa valvonnassa.

Selkäytimen puristustila selkä- tai kaularangan alueella

Kliinisissä tutkimuksissa selkäytimen puristustilaa selkä- ja kaularangan alueella (spinal/cervical cord compression, SCC) havaittiin sekä Vimizimiä että lumelääkettä saaneilla potilailla. Potilaita on seurattava selkä- tai kaularangan alueella ilmenevän selkäytimen puristustilan merkkien ja oireiden varalta (mukaan lukien selkäkipu, raajojen paralyysi puristuskohdan alapuolella, virtsa- ja ulosteinkontinenssi) ja heille on annettava asianmukaista kliinistä hoitoa.

Rajoitettu natriumia sisältävä ruokavalio

Tämä lääkevalmiste sisältää 8 mg natriumia yhtä injektiopulloa kohden, joka vastaa 0,4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille, ja se annetaan sekoitettuna natriumkloridi-infuusioliuokseen 9 mg/ml (0,9 %) (ks. kohta 6.6).

Sorbitoli (E420)

Tämä lääkevalmiste sisältää 100 mg sorbitolia per injektiopullo, joka vastaa 40 mg/kg. Potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei saa antaa tätä lääkevalmistetta, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Vauvoilla ja pienillä lapsilla (alle 2-vuotiaat) ei vielä välttämättä ole diagnosoitu perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia (HFI). Laskimoon annettavat lääkevalmisteet (sorbitolia/fruktoosia sisältävät) saattavat olla hengenvaarallisia. Hoidon hyödyt lapselle suhteessa hoitoon liittyviin riskeihin on arvioitava perusteellisesti ennen hoitoa.

Kunkin potilaan yksityiskohtaiset HFI-oireisiin liittyvät esitiedot on selvitettävä ennen tämän lääkevalmisteen antoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vimizimin käytöstä raskaana olevien naisten hoitoon ei ole kliinistä tietoa.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen tai alkion/sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3). Näiden tutkimuksien merkitys on kuitenkin rajallinen. Varmuuden vuoksi Vimizimin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Olemassa olevat lisääntymistiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet elosulfaasi alfan erittyvän rintamaitoon. Ei tiedetä, erittykö elosulfaasi alfa ihmisen rintamaitoon, mutta systeemistä altistusta rintamaidon kautta ei ole odotettavissa. Koska tiedot ihmisistä puuttuvat, Vimizimiä tulisi antaa

imettäville naisille vain, jos mahdollisten etujen katsotaan olevan imeväiselle mahdollisesti aiheutuvia riskejä suuremmat.

Hedelmällisyys

Elosulfaasi alfalla tehdyissä ei-kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.3) ei ole havaittu hedelmällisyyden vajausta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vimizimillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Huimauksesta on ilmoitettu infuusion liittyvänä reaktiona; mikäli huimausta esiintyy infuusion jälkeen, se saattaa vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Haittavaikutusten arviointi perustuu 176:n iältään 5–57-vuotiaan MPS IVA -potilaan altistukseen elosulfaasi alfa -annokselle 2 mg/kg kerran viikossa (n=58), 2 mg/kg kerran kahdessa viikossa (n=59) tai lumelääkkeelle (n=59) satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa.

Suurin osa haittavaikutuksista kliinisissä tutkimuksissa oli infuusioreaktioita, jotka määritellään infuusion aloittamisen ja seuraavan päivän lopun välillä ilmenevinä reaktioina. Vakavia infuusioreaktioita havaittiin kliinisissä tutkimuksissa ja niihin kuuluivat anafylaksia, yliherkkyys ja oksentelu. Yleisimpiä infuusioreaktion oireita (ilmeni ≥ 10 %:lla Vimizimillä hoidetuista potilaista ja ≥ 5 % useammalla lumelääkkeeseen verrattuna) olivat päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, kuume, vilunväreet ja vatsakipu. Infuusioreaktiot olivat yleensä vakavuudeltaan lievistä kohtalaiseen ja ne olivat yleisempiä hoidon ensimmäisten 12 viikon aikana ja harvenivat yleensä ajan kuluessa.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Alla olevan taulukon 2 tiedot kuvaavat kliinisissä tutkimuksissa Vimizimillä hoidettujen potilaiden saamia haittavaikutuksia.

Yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Jokaisessa yleisyysryhmässä haittavaikutukset on esitetty laskevassa vakavuusjärjestyksessä.

Taulukko 2: Vimizimillä hoidettujen potilaiden haittavaikutukset

MedDRA Elinjärjestelmäluokka	MedDRA Suositeltu termi	Yleisyys
Immuunijärjestelmä	Anafylaktia	Melko harvinainen
	Yliherkkyys	Yleinen
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Huimaus	Hyvin yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Hyvin yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, oksentelu, suunielun kipu, ylävatsakipu, vatsakipu, pahoinvointi	Hyvin yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Myalgia	Yleinen
	Vilunväreet	Hyvin yleinen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Hyvin yleinen
---	-------	---------------

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Immunogeenisuus

Kaikille potilaille kehittyi vasta-aineita elosulfaasi alfalle kliinisissä tutkimuksissa. Noin 80 prosentille potilaista kehittyi neutraloivia vasta-aineita, jotka pystyvät estämään elosulfaasi alfan kiinnittymisen kationista riippumattomaan mannoosi-6-fosfaatin reseptoriin. Kestäviä parannuksia tehokkuuden mittareissa ja virtsan kerataanisulfaatin (KS) vähenemisessä havaittiin ajan kuluessa kaikissa tutkimuksissa elosulfaasi alfan vasta-aineista huolimatta. Yhteyttä ei löydetty korkeampien vasta-ainemittausten tai neutraloivan vasta-ainepositivisuuden ja tehokkuuden mittareiden vähentämisen välillä tai anafylaksian tai muiden yliherkkyysoireiden ilmenemisessä. Elosulfaasi alfan IgE-vasta-aineita havaittiin ≤ 10 prosentilla hoidetuista potilaista eikä niitä ole järjestelmällisesti liitetty anafylaksiaan tai muihin yliherkkyysoireisiin ja/tai hoidosta vetäytymiseen.

Pediatriset potilaat

Kun alle 5-vuotiaille potilaille annettiin Vimizimiä 2 mg/kg viikossa, yleinen turvallisuusprofiili vastasi vanhemmilla lapsilla todettua Vimizimin turvallisuusprofiilia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa elosulfaasi alfan annoksia tutkittiin annostasoon 4 mg/kg viikossa asti eikä suurempien annosten yhteydessä havaittu mitään erityisiä merkkejä tai oireita. Turvallisuusprofiilissa ei havaittu eroavuuksia. Haittavaikutusten hallinnasta lisää kohdissa 4.4 ja 4.8.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, sis. entsyymit. ATC-koodi: A16AB12.

Vaikutusmekanismi

Mukopolysakkaridoosit kuuluvat lysosomaalisten kertymäsairauksien ryhmään. Ne johtuvat tiettyjen glykosaminoglykaanien (GAG) hajottamiseen tarvittavien lysosomaalisten entsyymien puutoksesta. MPS IVA:n ominaispiirteenä on *N*-asetyyliagalaktoosi-6-sulfataasin aktiivisuuden puutos tai merkittävä heikentyminen. Heikentynyt sulfataasiaktiivisuus johtaa GAG-substraattien, kerataanisulfaatin (KS) ja kondroitiini-6-sulfaatin (C6S) kertymiseen solujen lysosomaaliseen osaan kaikkialla elimistössä. Kertyminen johtaa laajamittaiseen solu-, kudus- ja elintason toimintahäiriöön. Elosulfaasi alfan on tarkoitus tarjota se eksogeeninen entsyymi *N*-asetyyliagalaktoosi-6-sulfataasi, joka otetaan lysosomiin lisäämään GAG:n, KS:n ja C6S:n kataboliaa. Entsyymien ottamista solun lysosomeihin säätelee kationista riippumaton mannoosi-6-fosfaatin tunnistava reseptori, joka palauttaa GALNS-aktiivisuutta ja KS- ja C6S-puhdistumaa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vimizimillä tehdyissä tutkimuksissa arvioitiin hoidon vaikutusta MPS IVA:n systeemiseen ilmenemiseen useilla alueilla, mukaan lukien kestävyys, hengitys, kasvunopeus ja liikkuvuus sekä virtsan KS.

Yhteensä 235 MPS IVA -potilasta kirjattiin tutkimukseen ja altistettiin Vimizimille kuudessa kliinisessä tutkimuksessa.

Vimizimin turvallisuutta ja tehokkuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 176 iältään 5–57-vuotiasta MPS IVA -potilasta. Valtaosa potilaista oli lyhytkasvuisia, heidän kestävyytensä oli vähäinen ja heillä oli tuki- ja liikuntaelimistön oireita. Tutkimukseen otettiin potilaita, jotka pystyivät lähtötilanteessa kävelemään 6 minuutin kävelykokeessa (6 Minute Walk Test, MWT) yli 30 metriä (m), mutta alle 325 m.

Potilaat saivat 2 mg/kg elosulfaasi alfaa joka viikko (n=58) tai 2 mg/kg joka toinen viikko (n=59) tai lumelääkettä (n=59) yhteensä 24 viikon ajan. Kaikkia potilaita hoidettiin antihistamiineilla ennen jokaista infuusiota. Ensisijainen päätepiste oli etäisyyden muutos lähtötasosta mitattuna 6 MWT -kokeella viikolla 24. Toissijaisia päätepisteitä olivat 3 minuutin portaiden nousutestin (3 Minute Stair Climb Test, MSCT) ja virtsan KS-tason muutos lähtötasosta viikolla 24. Yhteensä 173 potilasta kirjattiin jatkotutkimukseen, jossa potilaat saivat 2 mg/kg elosulfaasi alfaa joka viikko tai 2 mg/kg joka toinen viikko ja kaikki siirrettiin saamaan 2 mg/kg joka viikko viikon 24 tulosten tultua saataville.

Ensisijainen päätepiste ja toissijaiset päätepisteet arvioitiin viikolla 24 (ks. taulukko 3). Hoidon mallivaikutus 6 minuutin kävelyetäisyyteen lumelääkkeeseen verrattuna oli 22,5 m (CI₉₅, 4,0, 40,9; p=0,0174) hoito-ohjelmalla 2 mg/kg viikossa. Hoidon mallivaikutus minuutissa noustujen portaiden määrään lumelääkkeeseen verrattuna oli 1,1 porrasta/minuutti (CI₉₅, -2,1, 4,4; p=0,4935) hoito-ohjelmalla 2 mg/kg viikossa. Hoidon mallivaikutus prosentuaaliseen virtsan KS-pitoisuuteen lumelääkkeeseen verrattuna oli -40,7 % (CI₉₅, -49,0, -32,4; p<0,0001) hoito-ohjelmalla 2 mg/kg viikossa. Ero oli suurin lumelääkeryhmän ja viikoittaisen hoitoryhmän välillä kaikissa päätepisteissä. 6 minuutin kävelyetäisyyttä tai minuutissa noustujen portaiden määrää mittaavien kokeiden tulokset joka toinen viikko tutkimusvalmistetta saaneesta hoitoryhmästä olivat verrattavissa lumelääkkeeseen.

Taulukko 3: Tulokset lumelääkekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta annoksella 2 mg/kg /viikko

	Vimizim			Lumelääke			Vimizim verrattuna lumelääkkeeseen
	Lähtötaso	Viikko 24	Muutos	Lähtötaso	Viikko 24	Muutos	
N	58	57*	57	59	59	59	Ero muutoksissa
6 minuutin kävelytesti (metriä)							
Keskiarvo ± SD	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 ₉₅ , 4,0, 40,9) (p = 0,0174)
Malliin perustuva keskiarvo[‡] (95 % CI) p-arvo							
3 minuutin portaiden nousemistesti (porrasta/minuutti)							

Keskiarvo ± SD	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 ₉₅ , -2,1, 4,4) (p = 0,4935)
Malliin perustuva keskiarvo[‡] (95 % CI) p-arvo							

*Yksi potilas Vimizim-ryhmästä lopetti ensimmäisen infuusion jälkeen

[‡] Malliin perustuva Vimizimin keskiarvo lumelääkkeeseen verrattuna lähtötasoon korjattuna

Lisäksi jatkotutkimuksissa 2 mg/kg elosulfaasi alfaa saaneiden potilaiden kestävyys parani alussa ja virtsan KS laski pysyvästi viikkoon 156 asti.

Pediatriset potilaat

On tärkeää aloittaa hoito mahdollisimman aikaisin.

Valtaosa potilaista, jotka saivat Vimizim-valmistetta kliinisissä tutkimuksissa, olivat pediatria ja nuoria (5–17-vuotiaita) potilaita. Avoimessa tutkimuksessa 15 pediatria, alle 5-vuotiasta (9 kk – < 5 vuotta) MPS IVA -potilasta sai 2 mg/kg Vimizimiä kerran viikossa 52 viikon ajan. Potilaat jatkoivat vähintään 52 viikkoa kestäneessä pitkäaikaisseurantatutkimuksessa, eli yhteensä 104 viikkoa. Farmakodynaamiset ja turvallisuustulokset olivat vastaavat ensimmäisen 52 viikon aikana (ks. kohta 4.8). Perustason keskiarvon (±SD) normatiivinen pituuden z-pistemäärä oli -1,6 (±1,61). Ensimmäisen 52 viikon hoidon jälkeen normatiivinen pituuden z-pistemäärä oli -1,9 (±1,62). Viikon 104 keskiarvon (±SD) normatiivinen pituuden z-pistemäärä oli -3,1 (±1,13).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset Vimizimin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa MPS IVA -ryhmän hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Elosulfaasi alfan farmakokinetiikkaa arvioitiin 23 MPS IVA -potilaalla, jotka saivat viikoittain 2 mg/kg elosulfaasi alfaa noin 4 tuntia kestävässä IV-infuusiona 22 viikon ajan, ja parametrejä viikoilta 0 ja 22 verrattiin keskenään. Viikolla 22 pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC_{0-t}) keskiarvo oli 181 % korkeampi ja plasman maksimipitoisuuden (C_{max}) keskiarvo 192 % korkeampi verrattuna viikkoon 0.

Taulukko 4: Farmakokinetiikka

Farmakokineettinen parametri	Viikko 0 keskihajonta (SD)	Viikko 22 keskihajonta (SD)
AUC _{0-t} , minuutti • µg/ml [*]	238 (100)	577 (416)
C _{max} , µg/ml [†]	1,49 (0,534)	4,04 (3,24)
CL, ml/minuutti/kg [‡]	10,0 (3,73)	7,08 (13,0)
t _{1/2} , minuutti [§]	7,52 (5,48)	35,9 (21,5)
T _{max} , minuutti [¶]	172 (75,3)	202 (90,8)

* AUC_{0-t}, pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala aikapisteestä 0 viimeisen mitattavissa olevan pitoisuuden aikapisteeseen;

[†] C_{max}, havaittu plasman maksimipitoisuus;

[‡] CL, elosulfaasi alfan kokonaispuhdistuma laskimonsisäisen antamisen jälkeen;

[§] t_{1/2}, eliminaation puoliintumisaika;

[¶] T_{max}, aikapisteestä 0 plasman maksimipitoisuuden aikapisteeseen kulunut aika

Biotransformaatio

Elosulfaasi alfa on proteiini ja sen odotetaan hajoavan aineenvaihdunnassa peptidihydrolyysin kautta. Maksan vajaatoiminnalla ei siis odoteta olevan kliinisesti merkitsevää vaikutusta elosulfaasi alfan farmakokinetiikkaan.

Eliminaatio

Munuaisten kautta tapahtuvaa elosulfaasi alfan eliminaatiota pidetään ei-merkittävänä puhdistumareittinä. Puoliintumisajan ($t_{1/2}$) keskiarvo nousi viikon 0 arvosta 7,52 minuuttia viikon 22 arvoon 35,9 minuuttia. Mies- ja naispotilaiden elosulfaasi alfan puhdistumat olivat vastaavanlaisia eikä puhdistuma vaihdellut iän tai painon mukaan viikolla 22. Vasta-aineiden vaikutus elosulfaasi alfan farmakokinetiikkaan arvioitiin. Selvää yhteyttä kokonaisvasta-ainemittauksen ja elosulfaasin puhdistuman välillä ei havaittu. Kuitenkin potilailla, joilla oli positiivisia neutraloivia vasta-ainevasteita, havaittiin laskeneita kokonaispuhdistuman (CL) arvoja ja pidentyneitä $t_{1/2}$ -puoliintumisaikoja. Farmakokineettisen profiilin muutoksista huolimatta neutraloivat vasta-aineet eivät vaikuttaneet elosulfaasi alfalla hoidettujen potilaiden farmakodynamiikkaan, tehokkuuteen tai turvallisuuteen. Viikoittaisen annostelun jälkeen ei ollut havaittavissa elosulfaasi alfan kertymistä plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, keskushermostoa, hengityselimiä ja sydän- ja verisuonijärjestelmää, kerta-annostoksisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta rotilla ja apinoilla tai vaikutusta hedelmällisyyteen, alkion- ja sikiönkehitykseen rotilla ja kaniineilla koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla tehdyn peri- ja postnataalisien tutkimuksen arviointi häiriintyi myöhemmän difenhydramiinin (DPH) antamisen vuoksi ja siksi sen merkitys on rajallinen.

Pitkän aikavälin tutkimuksia eläimillä karsinogeenisuuden mahdollisuuden arvioimiseksi tai tutkimuksia geenimutaation mahdollisuuden arvioimiseksi ei ole tehty elosulfaasi alfalla. Rotilla on tehty lisääntymistutkimuksia jopa 10-kertaisilla annoksilla ihmisille annettaviin annoksiin verrattuna eikä niissä havaittu hedelmällisyyden tai lisääntymisen häiriöitä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaattitrihydraatti
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Arginiinihydrokloridi
Sorbitoli (E420)
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Laimennuksen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 24 tuntiin asti lämpötilassa 2 °C - 8 °C ja tämän jälkeen 24 tuntiin asti lämpötilassa 23 °C - 27 °C.

Mikrobiologisen turvallisuuden kannalta laimennettu liuos on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä niiden tulisi normaalisti ylittää 24 tuntia lämpötilassa 2 °C - 8 °C ja tämän jälkeen 24 tuntia lämpötilassa 23 °C - 27 °C annostelun aikana.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Väritön injektioipullo (tyypin I lasia), jossa butyylikumitulppa ja flip-off-sinetti (alumiinia) ja muovikorkki.

Pakkauskoot: 1 injektioipullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jokainen Vimizim-injektioipullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Vimizim on laimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteellä käyttäen aseptista tekniikkaa. Laimennettu liuos annetaan potilaalle infuusiolaitteistoa käyttämällä. Tähän voidaan käyttää infuusiolaitteistoa, jossa on 0,2 µm:n in-line-suodatin.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Vimizim-infuusion valmistaminen

Valmistamisessa on käytettävä aseptista tekniikkaa.

Vimizim on laimennettava ennen antamista potilaalle.

Laimennettavien injektioipullojen määrä määritetään potilaan painon mukaan. Suositeltu annos on 2 mg/kg.

1. Potilaan painon mukaan määräytyvä injektioipullojen määrä ja suositeltu annos 2 mg/kg määritetään seuraavan kaavan mukaisesti:
 - Potilaan paino (kg) kertaa 2 (mg/kg) = Potilaan annos (mg)
 - Potilaan annos (mg) jaettuna 1 (mg/ml Vimizim-konsentraattia) = Vimizim-kokonaisannos (ml)
 - Vimizim-kokonaisannos (ml) jaettuna 5 ml/injektioipullo = injektioipullojen määrä
2. Laskettu injektioipullojen määrä pyöristetään seuraavaan kokonaiseen injektioipulloon. Vastaava määrä injektioipulloja otetaan jääkaapista. Injektioipulloja ei saa kuumentaa - Älä käytä mikroaaltouunia. Älä ravista injektioipulloja.
3. Infuusiopussi, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta, valmistellaan laskimonsisäistä infuusiota varten. Infuusion kokonaistilavuus määritetään potilaan painon mukaan.
 - Potilailta, jotka painavat alle 25 kg, tulisi käyttää 100 ml:n kokonaistilavuutta.
 - Potilailta, jotka painavat 25 kg tai enemmän, tulisi käyttää 250 ml:n kokonaistilavuutta.
4. Ennen Vimizimin ottamista injektioipullostaa jokainen injektioipullo tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värinmuutosten varalta. Koska kyseessä on proteiiniliuos, vähäistä flokkulaatiota (ohuita läpikuultavia kuituja) saattaa ilmetä. Vimizim-liuoksen tulisi olla kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai vaaleankellertävä. Älä käytä liuosta, jos sen väri on muuttunut tai jos siinä on hiukkasia.

5. Infuusiopussista otetaan lisättävän Vimizim-konsentraatin tilavuutta vastaava tilavuus 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta, joka hävitetään.
6. Laskettu Vimizim-määrä otetaan hitaasti ja varovasti asianmukaisesta määrästä injektiopulloja. Vältä injektiopullojen liiallista liikuttelua.
7. Vimizim lisätään hitaasti ja varovasti ilman liiallista liikuttelua infuusiopussiin.
8. Infuusiopussia käännellään varoen, jotta Vimizim jakautuu tasaisesti. Liuosta ei saa ravistaa.
9. Laimennettu liuos annetaan potilaalle infuusiolaitteistolla. Tähän voidaan käyttää infuusiolaitteistoa, jossa on 0,2 µm:n in-line-suodatin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/914/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28 huhtikuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen markkinoinnin aloittamista kussakin jäsenmaassa myyntiluvan haltija sopii koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta paikallisen viranomaisen kanssa. Myyntiluvan haltijan tulee varmistaa, että markkinoinnin aloituksen hetkellä kaikille niille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden oletetaan käyttävän ja/tai määräävän Vimizim-hoitoa, toimitetaan koulutuspaketti.

Koulutuspaketin tulee sisältää seuraavat osiot:

- Valmisteyhteenvedo ja potilaan tiedote
- Terveydenhoidon ammattilaisille tarkoitettu koulutusmateriaali

Terveydenhoidon ammattilaisille tarkoitettua koulutusmateriaalia tulee olla yksityiskohtainen annos- ja annosteluopas, joka sisältää seuraavat oleelliset elementit:

- annoksen ja infuusiotilavuuden laskeminen
- infuusionopeuden laskeminen
- anafylaksian ja vaikeiden allergisten reaktioiden riski ja sen minimoimiseksi vaadittavat toimenpiteet:
 - kaikkien potilaiden tulee saada antihistamiinia, joko antipyreettisellä vaikutuksella tai ilman, 30-60 minuutin ajan ennen infuusion aloittamista
 - tarvittavan sairaanhoidollisen tuen tulee olla välittömästi saatavilla VIMIZIM®-hoitoa aloitettaessa
 - mikäli potilaalla ilmenee näitä reaktioita, infuusio tulee lopettaa välittömästi ja aloittaa tarvittava sairaanhoito

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
MPS IVA –sairausrekisterin aloittaminen elosulfaasi alfan pitkäaikaisturvallisuuden ja tehon arvioimiseksi	Lopullisen tutkimusraportin lähetys: Maaliskuu 2025

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vimizim 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
elosulfaasi alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 5 mg elosulfaasi alfaa 5 ml:ssa liuosta (1 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumasetaatti, trihydraatti;
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti;
Arginiinihydrokloridi;
Sorbitoli (E420);
Polysorbaatti 20;
Injektionesteisiin käytettävä vesi;
Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 injektiopullo
5 mg/5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimonsisäisesti laimennuksen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/914/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

5 ml:n INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vimizim 1 mg/ml steriili konsentraatti
elosulfaasi alfa
i.v., laimennuksen jälkeen

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 mg/5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Vimizim 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten elosulfaasi alfa

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Vimizim on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Vimizimiä
3. Miten Vimizim annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vimizimin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Vimizim on ja mihin sitä käytetään

Vimizim sisältää elosulfaasi alfa -nimistä entsyymiä, joka kuuluu entsyymien korvaushoitona tunnettuun lääkeyhmään. Sitä käytetään tyypin IVA mukopolysakkaridoosia (MPS IVA, Morquion oireyhtymä A) sairastavien aikuisten ja lasten hoitoon.

MPS IVA -tautia sairastavilta puuttuu kokonaan tai heillä ei ole tarpeeksi N-asetyyyligalaktoosiamiini-6-sulfataasia, entsyymiä, joka hajottaa elimistössä tiettyjä aineita kuten kerataanisulfaattia, jota löytyy useista elimistön kudoksista, mukaan lukien rusto- ja luukudos. Entsyymivajavaisuuden takia nämä aineet eivät hajoa eikä elimistö pysty käsittelemään niitä niin kuin pitäisi. Niitä kertyy moniin kudoksiin, joilloin näiden normaali toiminta häiriintyy, ja tämä aiheuttaa MPS IVA -taudin oireet, kuten vaikeudet kävellä ja hengittää, lyhytkasvuisuuden ja kuulon menetyksen.

Miten Vimizim toimii

Tämä lääke pystyy korvaamaan MPS IVA -potilailta puuttuvan luontaisen entsyymien, N-asetyyyligalaktoosiamiini-6-sulfataasi. Hoidon on osoitettu parantavan kävelemistä ja vähentävän elimistön kerataanisulfaattipitoisuuksia. Tämä lääke voi lievittää MPS IVA -taudin oireita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Vimizimiä

Sinulle ei saa antaa Vimizimiä

- jos elosulfaasi alfa tai tämän lääkkeen jokin muu aine (lueteltu kohdassa 6) on aiheuttanut sinulle hengenvaarallisen allergisen reaktion.

Varoitukset ja varotoimet

- Jos saat Vimizim-hoitoa, sinulla saattaa ilmetä infuusioreaktioita. Infuusioreaktio on mikä tahansa haittavaikutus, mukaan lukien allerginen reaktio, joka ilmenee infuusion aikana tai yhden päivän sisällä infuusion jälkeen (ks. kohta 4). Jos saat infuusioreaktion, **ota välittömästi yhteys lääkäriisi.**

- Jos saat allergisen reaktion infuusion aikana, lääkäri saattaa hidastaa infuusiota tai keskeyttää sen. Lääkäri voi myös antaa sinulle muita lääkkeitä allergisen reaktion hoitoon (esim. antihistamiineja ja/tai kortikosteroideja).
- Jos sinulla on selkäkipua, käsivarsien tai säärtien puutumista tai ulostamis- tai virtsaamisongelmia, **ota välittömästi yhteys lääkäriisi**. Nämä ongelmat voivat olla osa tautia ja saattavat johtua selkäyttimeen kohdistuvasta puristuksesta.

Muut lääkevalmisteet ja Vimizim

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Vimizimiä ei pitäisi antaa raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Ei tiedetä, erittyykö Vimizim rintamaitoon. Keskustele lääkärisi kanssa, ovatko Vimizimin käytön edut suurempia kuin mahdollinen riski vastasyntyneelle imetyksen aikana. Ei ole tiedossa, vaikuttaako Vimizim ihmisen hedelmällisyyteen. Vaikutusta hedelmällisyyteen ei havaittu eläimillä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vimizim-infuusion jälkeistä huimauksesta on ilmoitettu muutamissa tapauksissa. Kerro lääkärillesi, mikäli sinua huimaa infuusion jälkeen, erityisesti ennen autolla ajamista tai koneiden käyttämistä, jolloin huimaus saattaa olla vaarallista.

Vimizim sisältää natriumia ja sorbitolia (E420)

Tämä lääkevalmiste sisältää 8 mg natriumia (ruokasuolan pääasiallinen ainesosa) per 5 ml:n injektioipullo. Tämä vastaa 0,4 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Tämä lääkevalmiste sisältää 100 mg sorbitolia per 5 ml:n injektioipullo, joka vastaa 40 mg/kg. Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos sinulla (tai lapsellasi) on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI, harvinainen geneettinen sairaus), sinulle (tai lapsellesi) ei saa antaa tätä lääkettä, ellei asiasta ole keskusteltu lääkärin kanssa. Potilaat, joilla on HFI, eivät kykene hajottamaan fruktoosia, mikä voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.

Sinun on kerrottava lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä, jos sinulla (tai lapsellasi) on HFI tai jos lapsesi ei voi enää käyttää makeita ruokia tai juomia, koska ne aiheuttavat pahoinvointia, oksentelua tai epämukavia tunteita kuten vatsan turpoamista, vatsan kouristuksia tai ripulia.

3. Miten Vimizim annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Vimizimin yhtenä infuusiona laskimoon.

Lääke on laimennettava ennen sen antamista. Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle tiettyjä lääkkeitä ennen hoitoa allergisten reaktioiden vähentämiseksi ja sinulle saatetaan myös antaa kuumetta alentavia lääkkeitä.

Annos

Saamasi annos määritetään painosi mukaan. Suositeltu annosohjelma sekä aikuisille että lapsille on 2 mg painokiloa kohti tiputettuna kerran viikossa laskimoon (laskimoinfuusiona). Jokainen infuusio kestää noin 4 tuntia. Vimizim-hoito voidaan aloittaa mahdollisimman aikaisessa vaiheessa ja se on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön aikuisille ja lapsille.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia on ilmennyt lähinnä lääkkeen annon aikana tai pian sen jälkeen (näitä kutsutaan infuusioreaktioiksi). Vakavimpia haittavaikutuksia ovat olleet vaikeat allergiset reaktiot (melko harvinaisia, saattavat ilmetä 1 ihmisellä 100:sta) ja lievä tai kohtalainen oksentelu (hyvin yleisiä, saattaa ilmetä useammalla kuin 1 ihmisellä 10:stä). Allergisten reaktioiden oireita ovat ihottuma, kutina tai nokkosihottuma (yleisiä, saattavat ilmetä enintään 1 ihmisellä 10:stä). **Jos sinulla ilmenee nielemis- tai puhumisvaikeuksia, vaikeaa hengenhädistystä tai hengityksen vinkunaa, kasvojen tai huulten turvotusta, huimausta tai heikkoa pulssia, sinulla saattaa olla vaikea allerginen reaktio, ja sinun on kerrottava siitä välittömästi lääkärille.** Haittavaikutuksen vaikeusasteesta riippuen lääkäri saattaa hidastaa infuusiota tai keskeyttää sen tilapäisesti ja/tai antaa sinulle lisälääkkeitä vaikean allergisen reaktion vaikutusten vähentämiseksi (esim. antihistamiineja ja/tai kortikosteroideja) tai kuumeen laskemiseksi (antipyreettejä).

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat infuusioreaktion oireet, kuten päänsärky, pahoinvointi, kuume, vilunväristykset ja vatsakipu. Muita hyvin yleisiä haittavaikutuksia olivat ripuli, suu- ja kurkkukipu, huimaus ja hengitysvaikeudet.

Yleisenä haittavaikutuksena todettiin lihaskipua.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Vimizimin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullossa Käyt. viim. –merkinnän yhteydessä mainitun viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamattomat injektiopullot:
Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).
Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä Vimizimiä, jos liuoksen väri on muuttunut tai jos se sisältää näkyviä hiukkasia.

Laimennuksen jälkeen:

Laimennettu liuos on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä niiden tulisi normaalisti ylittää 24 tuntia lämpötilassa 2 °C - 8 °C ja tämän jälkeen 24 tuntia lämpötilassa 23 °C - 27 °C annostelun aikana.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Vimizim sisältää

- Vaikuttava aine on elosulfaasi alfa. Yksi ml konsentraattia sisältää 1 mg elosulfaasi alfaa. Jokainen 5 ml:n injektiopullo sisältää 5 mg elosulfaasi alfaa.

- Muut aineet ovat natriumasetaattitrihydraatti, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, arginiinihydrokloridi, sorbitoli, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi (katso kohta 2 ”Vimizim sisältää natriumia ja sorbitolia (E420)”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Vimizim toimitetaan infuusiokonsentraattina liuosta varten (steriili konsentraatti). Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaaleankellertävä konsentraatti ei saa sisältää näkyviä hiukkasia. Liuos on laimennettava ennen infuusiota.

Pakkauskoot: 1 5 ml:n injektiopullo.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Vimizimiä ei saa sekoittaa samassa infuusiossa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta alla mainittuja lääkevalmisteita.

Jokainen Vimizim-injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Vimizim on laimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteellä käyttäen aseptista tekniikkaa. Laimennettu Vimizim-liuos annetaan potilaalle infuusiolaitteistolla. Tähän voidaan käyttää infuusiolaitteistoa, jossa on 0,2 µm:n in-line-suodatin.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Vimizim-infuusion valmistaminen (käytä aseptista tekniikkaa)

1. Laimennettavien injektiopullojen määrä määritetään potilaan painon mukaan ja vastaava määrä injektiopulloja otetaan jääkaapista etukäteen, jotta ne ehtivät lämmetä lämpötilaan 23–27 °C. Älä kuumenna injektiopulloja. Älä käytä mikroaaltouunia. Suositeltu annostus on 2 mg painokiloa kohti tiputettuna kerran viikossa laskimoon (laskimoinfuusiona). Jokainen infuusio kestää noin 4 tuntia.
 - Potilaan paino (kg) kertaa 2 (mg/kg) = Potilaan annos (mg)
 - Potilaan annos (mg) jaettuna 1 (mg/ml Vimizim-konsentraattia) = Vimizim-kokonaisannos (ml)
 - Vimizim-kokonaisannos (ml) jaettuna 5 ml/injektiopullo = injektiopullojen määrä
2. Laskettu injektiopullojen määrä pyöristetään seuraavaan kokonaiseen injektiopulloon.

3. Infuusiopussi, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta, valmistellaan laskimonsisäistä infuusiota varten. Infusion kokonaistilavuus määritetään potilaan painon mukaan.
 - Potilailla, jotka painavat alle 25 kg, tulisi käyttää 100 ml:n kokonaistilavuutta.
 - Potilailla, jotka painavat 25 kg tai enemmän, tulisi käyttää 250 ml:n kokonaistilavuutta.
4. Ennen laimentamista jokainen injektiopullo tulee tarkastaa hiukkasten ja värimuutosten varalta. Kirkas tai hieman opalisoinen, väritön tai vaaleankellertävä liuos ei saa sisältää näkyviä hiukkasia. Älä ravista injektiopulloja.
5. Infuusiopussista, joka on tilavuudeltaan 100 ml tai 250 ml, otetaan lisättävän Vimizim-konsentraatin tilavuutta vastaava tilavuus 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta, joka hävitetään.
6. Laskettu Vimizim-määrä otetaan hitaasti ja varovasti asianmukaisesta määrästä injektiopulloja. Vältä injektiopullojen liiallista liikuttelua.
7. Vimizim-tilavuusmäärä lisätään hitaasti 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionesteeseen.

Liuetettuna 100 ml:n 9 mg/ml (0.9 %) natriumkloridi-infusioliuokseksi: aloitusnopeus 3 ml/t. Infusionopeutta lisätään 15 minuutin välein seuraavasti: ensin lisätään nopeudeksi 6 ml/t, ja sitten nopeutta lisätään 15 minuutin välein 6 ml:lla/t, kunnes maksiminopeus 36 ml/t on saavutettu.

Liuetettuna 250 ml:n 9 mg/ml (0.9 %) natriumkloridi-infusioliuokseksi: aloitusnopeus 6 ml/t. Infusionopeutta lisätään 15 minuutin välein seuraavasti: ensin lisätään nopeudeksi 12 ml/t, ja sitten nopeutta lisätään 15 minuutin välein 12 ml:lla/t, kunnes maksiminopeus 72 ml/t on saavutettu.

Potilaan paino (kg)	Infusion kokonaistilavuus (ml)	Vaihe 1 Infusion aloitusnopeus 0–15 minuuttia (ml/t)	Vaihe 2 15–30 minuuttia (ml/t)	Vaihe 3 30–45 minuuttia (ml/t)	Vaihe 4 45–60 minuuttia (ml/t)	Vaihe 5 60–75 minuuttia (ml/t)	Vaihe 6 75–90 minuuttia (ml/t)	Vaihe 7 90+ minuuttia (ml/t)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

Infusionopeutta voidaan lisätä potilaan siedon mukaan.

8. Liuos sekoitetaan varovasti infuusiota varten.
9. Liuos tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen käyttöä. Älä käytä liuosta, jos sen väri on muuttunut tai jos siinä on hiukkasia.
10. Laimennettu liuos on käytettävä välittömästi. Ellei sitä käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä niiden tulisi normaalisti ylittää 24 tuntia lämpötilassa 2 °C - 8 °C ja tämän jälkeen 24 tuntia lämpötilassa 23 °C - 27 °C antamisen aikana.