

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Vimizim 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 1 mg elosulfaze alfa*. Jedna bočica od 5 ml sadrži 5 mg elosulfaze alfa.

*Elosulfaza alfa je rekombinantni oblik humane N-acetilgalaktozamin-6-sulfataze (rhGALNS), a proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNK na staničnoj kulturi jajnika kineskog hrčka.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna bočica od 5 ml sadrži 8 mg natrija i 100 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).
Bistra do blago opalescentna i bezbojna do blijedožuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vimizim je indiciran za liječenje mukopolisaharidoze tip IV A (Morquio A sindrom, MPS IV A) kod bolesnika svih dobi.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora nadzirati liječnik iskusan u liječenju bolesnika s MPS IV A ili drugim nasljednim bolestima metabolizma. Vimizim mora davati zdravstveni radnik odgovarajuće educiran za zbrinjavanje hitnih stanja. Kod bolesnika koji dobro podnose infuzije može se razmotriti primjena kod kuće pod nadzorom zdravstvenog radnika s odgovarajućom obukom.

Doziranje

Preporučena doza elosulfaze alfa je 2 mg/kg tjelesne težine davana jednom tjedno. Ukupna količina infuzije mora se dati u vremenu od otprilike 4 sata (vidjeti Tablicu 1).

Radi potencijalnih reakcija preosjetljivosti na elosulfazu alfa, bolesnici trebaju primiti antihistaminike sa ili bez antipiretika 30 do 60 minuta prije početka infuzije (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)

Sigurnost i djelotvornost lijeka Vimizim kod bolesnika starijih od 65 godina nisu ustanovljene i za njih ne postoje preporučeni alternativni režimi liječenja. Nije poznato imaju li stariji bolesnici drugačiji odgovor na lijek od mlađih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Doziranje kod pedijatrijske populacije je isto kao i kod odraslih osoba. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 4.8 i 5.1.

Način primjene

Samo za intravensku infuziju.

Bolesnici s težinom manjom od 25 kg moraju primiti ukupni volumen 100 ml infuzije. Kada se razrijedi u 100 ml, početna brzina infuzije treba biti 3 ml/sat. Brzina infuzije može se povećavati, ako je bolesnik podnosi, svakih 15 minuta kako slijedi: prvo povećajte brzinu na 6 ml/sat, nakon toga povećajte brzinu svakih 15 minuta za po 6 ml/sat do postizanja maksimalne brzine od 36 ml/sat.

Bolesnici s težinom od 25 kg ili većom moraju primiti ukupni volumen 250 ml infuzije. Kad se razrijedi u 250 ml, početna brzina infuzije treba biti 6 ml/sat. Brzina infuzije može se povećavati, ako je bolesnik podnosi, svakih 15 minuta kako slijedi: prvo povećajte brzinu na 12 ml/sat, nakon toga povećajte brzinu svakih 15 minuta za po 12 ml/sat do postizanja maksimalne brzine od 72 ml/sat.

Tablica 1: Preporučeni volumeni i brzine infuzije*

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Ukupna količina infuzije (ml)	Korak 1 Početna brzina infuzije 0-15 minuta (ml/sat)	Korak 2 15-30 minuta (ml/sat)	Korak 3 30-45 minuta (ml/sat)	Korak 4 45-60 minuta (ml/sat)	Korak 5 60-75 minuta (ml/sat)	Korak 6 75-90 minuta (ml/sat)	Korak 7 više od 90 minuta (ml/sat)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

* Brzina infuzije može se povećavati u skladu s bolesnikovim podnošenjem.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Po život opasna preosjetljivost (anafilaktička reakcija) na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Anafilaksija i teške alergijske reakcije

Anafilaksija i teške alergijske reakcije prijavljene su u kliničkim ispitivanjima. Prema tome, pri primjeni elosulfaze alfa mora biti spremna odgovarajuća liječnička podrška. Ako se te reakcije dogode, odmah prekinite infuziju i započnite odgovarajuće liječenje. Potrebno je slijediti postojeće medicinske standarde za hitno liječenje. Za bolesnike koji su imali alergijsku reakciju za vrijeme infuzije, potreban je oprez prilikom ponovne primjene.

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom bile su najčešće prijavljene nuspojave u kliničkim ispitivanjima i mogu uključivati alergijske reakcije. Bolesnici trebaju primiti antihistaminike s ili bez antipiretika prije infuzije (vidjeti dio 4.2). Liječenje reakcija povezanih s infuzijom mora se temeljiti na težini reakcije i uključiti usporavanje ili privremeni prekid infuzije i/ili davanje dodatnih antihistaminika, antipiretika i/ili kortikosteroida. Ako se dogodi teška reakcija povezana s infuzijom, odmah prekinite infuziju i započnite odgovarajuću terapiju. Ponovna primjena nakon teške reakcije mora se provesti oprezno i potreban je poman liječnički nadzor tijekom primjene lijeka.

Kompresija kralježničke/cervikalne moždine

U kliničkim ispitivanjima, kompresija kralježničke/cervikalne moždine prijavljena je kod bolesnika koji su primili i Vimizim i placebo. Bolesnike je potrebno nadzirati za znakove i simptome kompresije kralježničke/cervikalne moždine (uključujući bol u leđima, paralizu udova ispod razine kompresije, urinarnu inkontinenciju i inkontinenciju stolice) i dati im odgovarajuću medicinsku skrb.

Prehrana s ograničenjem unosa natrija

Jedna bočica ovog lijeka sadrži 8 mg natrija, što odgovara 0,4% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu, a primjenjuje se u 0,9% otopini natrijevog klorida (9 mg/ml) za infuziju (vidjeti dio 6.6).

Sorbitol (E420)

Jedna bočica ovog lijeka sadrži 100 mg sorbitola, što odgovara 40 mg/kg. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek osim ako je to strogo nužno.

Dojenčad i mala djeca (mlađa od 2 godine) možda još nemaju dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze. Lijekovi koji sadrže sorbitol/fruktozu koji se daju intravenski mogu biti opasni po život. Korist od liječenja za dijete u usporedbi s povezanim rizicima mora se u potpunosti evaluirati prije liječenja.

Prije primjene ovog lijeka potrebno je od svakog bolesnika uzeti detaljnu anamnezu s obzirom na simptome nasljednog nepodnošenja fruktoze.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi Vimizima kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću ili embriofetalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Međutim, ta su ispitivanja od ograničene važnosti. Kao mjera predostrožnosti, preporučuje se izbjegavati upotrebu Vimizima za vrijeme trudnoće, osim ako je neophodan.

Dojenje

Dostupni reproduktivni podaci kod životinja pokazali su da se elosulfaza alfa izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se elosulfaza alfa u majčino mlijeko u ljudi, ali ne očekuje se sistemska izloženost putem majčinog mlijeka. Zbog nedostatka podataka kod ljudi, Vimizim se može dati ženi dojilji samo ako se smatra da potencijalne koristi premašuju potencijalni rizik za dijete.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nije primijećen utjecaj elosulfaze alfa na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vimizim malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prijavljeni su slučajevi omaglice povezane s infuzijom Vimizima; ako se omaglica pojavi nakon infuzije može se smanjiti sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Procjena nuspojava temelji se na izlaganju 176 ispitanika s MPS IV A, u dobi od 5 do 57 godina, dozi od 2 mg/kg elosulfaze alfa jednom tjedno (n=58), dozi od 2 mg/kg elosulfaze alfa jednom svaki drugi tjedan (n=59) ili placebo (n=59) u randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranom ispitivanju.

Većina nuspojava u kliničkim ispitivanjima bile su reakcije povezane s infuzijom koje se definiraju kao reakcije koje su se dogodile nakon početka infuzije pa do isteka sljedećeg dana. Primijećene su ozbiljne reakcije povezane s infuzijom u kliničkim ispitivanjima koje su uključivale anafilaksiju, preosjetljivost i povraćanje. Najčešći simptomi reakcija povezanih s infuzijom (koji su se dogodili u $\geq 10\%$ ispitanika liječenih Vimizimom i $\geq 5\%$ više u usporedbi s placebo) bili su glavobolja, mučnina, povraćanje, pireksija, zimica i bolovi u trbuhu. Reakcije povezane s infuzijom su općenito bile blage do umjerene, a učestalost je bila veća prvih 12 tjedana liječenja i s vremenom su postajale sve rjeđe.

Tablični prikaz nuspojava

Podaci u Tablici 2 u nastavku opisuju nuspojave iz kliničkih ispitivanja kod bolesnika liječenih Vimizimom.

Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave se prikazuju od najozbiljnije do najmanje ozbiljne.

Tablica 2: Nuspojave kod bolesnika liječenih Vimizimom

MedDRA klasifikacije organskih sustava	MedDRA Preporučeni izraz	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaksija	Manje često
	Preosjetljivost	Često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Vrlo često
	Omaglica	Vrlo često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Dispneja	Vrlo često
Poremećaji probavnog sustava	Proljev, povraćanje, orofaringealna bol, bol u gornjem dijelu trbuha, bol u trbuhu, mučnina	Vrlo često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bolovi u mišićima	Često
	Zimica	Vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija	Vrlo često

Opis odabranih nuspojava

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima svi ispitanici razvili su antitijela na elosulfazu alfa. Otprilike 80% bolesnika razvilo je neutralizirajuća antitijela sposobna inhibirati vezanje elosulfaze alfa na kation neovisni manoza-6-fosfat receptor. Održano poboljšanje u mjerama djelotvornosti i smanjenja keratan sulfata (KS) u mokraći s vremenom su primijećeni u ispitivanjima, usprkos prisutnosti protutijela na elosulfazu alfa. Nije pronađena povezanost između višeg titra antitijela ili pozitivnih neutralizirajućih protutijela i smanjenja mjera djelotvornosti ili pojave anafilaksije ili drugih reakcija preosjetljivosti. IgE protutijela protiv elosulfaze alfa otkrivena su u $\leq 10\%$ liječenih ispitanika i nisu bila dosljedno povezana s anafilaksijom ili drugim reakcijama preosjetljivosti i/ili povlačenjem liječenja.

Pedijatrijska populacija

U bolesnika < 5 godina starosti, cjelokupni sigurnosni profil Vimizima pri 2 mg/kg/tjedno bio je u skladu sa sigurnosnim profilom Vimizima uočenim u starije djece.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Preoziranje

U kliničkim ispitivanjima elosulfaza alfa istražena je u dozama do 4 mg/kg/tjedno i nisu identificirani specifični znakovi ili simptomi s većim dozama. Nisu primijećene razlike u sigurnosnom profilu. Za zbrinjavanje nuspojava vidjeti dio 4.4 i 4.8.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni trakt i metabolizam, enzimi. ATK oznaka: A16AB12

Mehanizam djelovanja

Mukopolisaharidoza je grupa poremećaja skladištenja u lizosomima uzrokovanih nedostatkom specifičnih lizosomskih enzima potrebnih za katabolizam glikozaminoglikana (GAG). MPS IV A je karakterizirana odsustvom ili značajnim smanjenjem aktivnosti *N*-acetilgalaktozamin-6-sulfataze. Nedostatak aktivnosti sulfataze rezultira nakupljanjem GAG supstrata, KS-a i kondroitin 6 sulfata (C6S) u lizosomima stanica cijelog tijela. Nakupljanje dovodi do opsežnih poremećaja u stanicama, tkivu i disfunkciji organa. Elosulfaza alfa je zamišljena kao egzogeni nadomjestak enzima *N*-acetilgalaktozamin-6-sulfataze koji će biti transportiran u lizosome i povećati katabolizam GAG-ova, KS-a i C6S. Unos enzima u lizosome putem stanica posredovan je kation neovisnim manoza-6-fosfat receptorom što dovodi do ponovnog uspostavljanja aktivnosti GALNS-a i klirensa KS-a i C6S.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja provedena s Vimizimom procijenile su učinak liječenja na sistemske manifestacije MPS IV A u raznim područjima uključujući izdržljivost, respiratornu funkciju, brzinu rasta i mobilnost, kao i učinak na KS u mokraći.

Ukupno je 235 bolesnika s MPS IV A uključeno i izloženo Vimizimu u šest kliničkih ispitivanja.

Sigurnost i djelotvornost Vimizima procijenjene su u randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj kliničkog ispitivanja faze 3 na 176 ispitanika s MPS IV A, u dobi od 5 do 57 godina. Većina ispitanika bila je nižeg rasta, smanjene izdržljivosti i s poremećajima mišićno-koštanog sustava. Ispitanici koji su, na početku ispitivanja, mogli hodati više od 30 metara, ali manje od 325 metara u 6-minutnom testu hodanja (engl. *6 Minute Walk Test*) uključeni su u ispitivanje.

Ispitanici su primali ili elosulfazu alfa 2 mg/kg svaki tjedan (n=58) ili 2 mg/kg svaki drugi tjedan (n=59) ili placebo (n=59) u ukupnom trajanju od 24 tjedna. Svi su ispitanici bili na terapiji antihistaminicima prije svake infuzije. Primarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti u razdaljini u 6-minutnom testu hodanja u usporedbi s placebo u 24. tjednu. Sekundarne mjere ishoda bile su promjene od početne vrijednosti u 3-minutnom testu penjanja stepenicama (engl. *3 Minute Stair Climb Test*) i razinama KS-a u mokraći u 24. tjednu. U produžetak ispitivanja naknadno je uključeno ukupno 173 ispitanika, a ispitanici su primali ili dozu elosulfaze alfa od 2 mg/kg svaki tjedan ili 2 mg/kg svaki drugi tjedan, a nakon dobivenih rezultata nakon 24. tjedna svi su prebačeni na dozu od 2 mg/kg svaki tjedan.

Primarne i sekundarne mjere ishoda procijenjene su u 24. tjednu (vidjeti Tablicu 3). Modelirani učinak liječenja na udaljenost prehodanu za 6 minuta u usporedbi s placebo bio je 22,5 m (CI₉₅, 4,0; 40,9; p=0,0174) za režim doziranja od 2 mg/kg/tjedno. Modelirani učinak liječenja na broj prijedjenih stepenica u minuti u usporedbi s placebo bio je 1,1 stepenica/minuti (CI₉₅, -2,1; 4,4; p=0,4935) za režim doziranja od 2 mg/kg/tjedno. Modelirani učinak liječenja za postotak promjene KS-a u mokraći u usporedbi s placebo bio je -40,7 % (CI₉₅, -49,0; -32,4; p<0,0001) za režim doze od 2 mg/kg/tjedno. Razlika je u svim mjerama ishoda bila najveća između placebo grupe i grupe tjednog liječenja. Rezultati za režim liječenja svaki drugi tjedan na udaljenost prehodanu u 6 minuta ili broj prijedjenih stepenica u minuti bili su usporedivi s placebo.

Tablica 3: Rezultati u placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju pri dozi od 2 mg/kg tjelesne težine tjedno

	Vimizim			Placebo			Vimizim nasuprot placebo
	Početna vrijednost	24. tjedan	Promjena	Početna vrijednost	24. tjedan	Promjena	Razlika u promjenama
N	58	57*	57	59	59	59	
6-minutni test hodanja (u metrima)							
Srednja vrijednost ± standardna devijacija	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)
Srednja vrijednost bazirana na modelu[‡] (95% CI) p-vrijednost							
3-minutni test penjanja stepenicama (stepenica/minuti)							
Srednja vrijednost ± standardna devijacija	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)
Srednja vrijednost bazirana na modelu[‡] (95% CI) p-vrijednost							

* Jedan je bolesnik u grupi liječenoj Vimizimom odustao nakon 1 infuzije

‡ Srednja vrijednost bazirana na modelu Vimizim nasuprot placebo, prilagođena za početnu vrijednost

U dodatnim proizvođačima ispitivanja, bolesnici koji su primili elosulfazu alfa u dozi 2 mg/kg svaki tjedan, pokazali su održavanje početnog poboljšanja izdržljivosti i održanom smanjenju KS-a u mokraći u trajanju do 156 tjedana.

Pedijatrijska populacija

Važno je početi liječenje što je prije moguće.

Većina ispitanika koja je primila Vimizim u kliničkim ispitivanjima pripadala je pedijatrijskoj i adolescentskoj populaciji (5 do 17 godina). U otvorenom ispitivanju 15 pedijatrijskih ispitanika s MPS IV A mlađih od 5 godina (9 mjeseci do < 5 godina) primalo je 2 mg/kg Vimizima jednom tjedno tijekom 52 tjedna. Ispitanici su nastavili sudjelovati u dugoročnom opservacijskom ispitivanju zasnovanom na praćenju od najmanje dodatna 52 tjedna, u ukupnom trajanju od 104 tjedna. Sigurnosni i farmakodinamički rezultati u ovih ispitanika u skladu su s rezultatima uočenim u prva 52 tjedna (vidjeti dio 4.8). Početna srednja (\pm SD) normalizirana z-vrijednost visine u stojećem položaju iznosila je -1,6 (\pm 1,61). Nakon prva 52 tjedna liječenja, normalizirana z-vrijednost visine u stojećem položaju iznosila je -1,9 (\pm 1,62). Srednja (\pm SD) normalizirana z-vrijednost visine u stojećem položaju u 104. tjednu iznosila je -3,1 (\pm 1,13).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Vimizima u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s MPS IV A. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri elosulfaze alfa procijenjeni su kod 23 ispitanika s MPS IV A koji su primali tjednu intravensku infuziju od 2 mg/kg elosulfaze alfa u trajanju od otprilike 4 sata tijekom 22 tjedna, a usporedili su se parametri u 0. tjednu i 22. tjednu. U 22. tjednu, srednja vrijednost AUC_{0-t} bila je povećana za 181%, a C_{max} za 192% u usporedbi s 0. tjednom.

Tablica 4: Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri	0. tjedan Srednja vrijednost (standardna devijacija)	22. tjedan Srednja vrijednost (standardna devijacija)
AUC_{0-t} , minuta \cdot μ g/ml*	238 (100)	577 (416)
C_{max} , μ g/ml†	1,49 (0,534)	4,04 (3,24)
CL, ml/minuta/kg‡	10,0 (3,73)	7,08 (13,0)
$t_{1/2}$, minuta§	7,52 (5,48)	35,9 (21,5)
T_{max} , minuta¶	172 (75,3)	202 (90,8)

* AUC_{0-t} , površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme od vremena nula do vremena posljednje mjerljive koncentracije;

† C_{max} , zabilježena maksimalna koncentracija u plazmi;

‡ CL, ukupni klirens elosulfaze alfa nakon intravenske primjene;

§ $t_{1/2}$, poluvrijeme eliminacije;

¶ T_{max} , vrijeme od nule do maksimalne koncentracije u plazmi

Biotransformacija

Elosulfaza alfa je protein i očekuje se da će se metabolički razgraditi hidrolizom peptida. Posljedično, ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre utjecati na farmakokinetiku elosulfaze alfa.

Eliminacija

Eliminacija elosulfaze alfa putem bubrega se smatra manje značajnim putem klirensa. Srednji poluvijek ($t_{1/2}$) povećao se sa 7,52 minuta u 0. tjednu na 35,9 minuta u 22 tjednu. Muški i ženski ispitanici imali su usporedivi klirens elosulfaze alfa, a klirens nije pokazao trend povezan s dobi ili težinom u 22. tjednu. Procijenjen je utjecaj protutijela na farmakokinetiku elosulfaze alfa. Nije primijećena povezanost između ukupnog titra protutijela i klirensa elosulfaze. Međutim, ispitanici s pozitivnim neutralizirajućim odgovorom protutijela imali su smanjene vrijednosti ukupnog klirensa (CL) i produljeni $t_{1/2}$. Uprkos promjenama farmakokinetičkog profila, prisutnost neutralizirajućih protutijela nije utjecala na farmakodinamiku, djelotvornost ili sigurnost ispitanika liječenih elosulfazom alfa. Nije primijećena akumulacija elosulfaze alfa u plazmi nakon tjednog doziranja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih kliničkih ispitivanja sigurnosne farmakologije gdje su procjenjivani središnji živčani, dišni, srčani i krvožilni sustavi, toksičnosti pojedinačne doze i toksičnosti ponovljenih doza kod štakora i majmuna ili plodnosti i embriofetalnog razvoja štakora i kunića. Procjena peri- i postnatalnih razvojnih ispitivanja kod štakora otežana je radi naknadnog davanja DPH te je prema tome ograničenog značaja.

Dugoročna ispitivanja na životinjama za procjenu karcinogeničnog potencijala ili ispitivanja za procjenu mutagenog potencijala nisu provedena za elosulfazu alfa. Ispitivanja reprodukcije provedena na štakorima u dozama do 10 puta većim od humane doze nisu dala dokaze o smanjenoj plodnosti ili smanjenim rezultatima kod razmnožavanja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat trihidrat
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
argininklorid
sorbitol (E420)
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni dokazana je u trajanju do 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C, nakon čega slijedi do 24 sata na temperaturi od 23°C - 27°C.

S gledišta mikrobiološke sigurnosti, razrijeđena otopina mora se odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C, nakon čega slijedi do 24 sata na temperaturi od 23°C - 27°C za vrijeme primjene.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena bočica (tipa I) s čepom od butil gume i zaštitnim aluminijskim zatvaračem s plastičnom kapicom.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Svaka bočica Vimizima je namijenjena samo za jednokratnu upotrebu. Vimizim se mora razrijediti s 0,9% otopinom natrijevog klorida (9 mg/ml) za infuziju primjenom aseptičke tehnike. Razrijeđena otopina se daje bolesnicima pomoću kompleta za infuziju. Može se upotrijebiti komplet za infuziju opremljen s ugrađenim filtrom od 0,2 µm.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Priprema infuzije Vimizima

Potrebno je primijeniti aseptičku tehniku.

Vimizim se mora razrijediti prije primjene.

Broj bočica koji je potrebno razrijediti ovisi o individualnoj težini bolesnika. Preporučena doza je 2 mg po kilogramu tjelesne težine.

1. Broj bočica koji je potrebno razrijediti ovisi o individualnoj težini bolesnika, a preporučena doza je 2 mg/kg koja se određuje pomoću sljedeće formule:
 - Tjelesna težina bolesnika (kg) pomnožena s 2 (mg/kg) = bolesnikova doza (mg)
 - Bolesnikova doza (mg) podijeljena s 1 (mg/ml koncentrata Vimizima) = ukupan broj ml Vimizima
 - Ukupna količina (ml) Vimizima podijeljena s 5 ml po jednoj bočici = ukupan broj bočica
2. Izračunat broj bočica zaokružuje se na sljedeću punu bočicu. Iz hladnjaka se vadi odgovarajući broj bočica. Bočice ne zagrijavati niti grijati u mikrovalnoj pećnici. Nemojte tresti bočice.
3. Uzima se infuzijska vrećica koja sadrži 0,9% otopinu natrijeva klorida za infuziju koja je prikladna za intravensku primjenu. Ukupni volumen infuzije određuje se na osnovu bolesnikove tjelesne težine.
 - Bolesnici do 25 kg moraju primiti ukupni volumen od 100 ml.
 - Bolesnici od 25 kg i teži moraju primiti ukupni volumen od 250 ml.
4. Prije izvlačenja Vimizima iz bočice, potrebno je vizualno provjeriti svaku bočicu radi eventualnog postojanja čestica i promjene boje. Budući da se radi o otopini proteina, moguća je blaga flokulacija (tanka poluprozirna vlakna). Otopina Vimizima mora biti prozirna do blago opalescentna i bezbojna do blijedožute boje. Nemojte primijeniti otopinu ako je promijenila boju ili ima čestica u otopini.
5. Iz vrećice za infuziju s 0,9% otopinom natrijevog klorida potrebno je izvući i odbaciti volumen koji odgovara volumenu koncentrata Vimizima koji se dodaje.
6. Izračunati volumen Vimizima iz odgovarajućeg broja bočica potrebno je izvući polagano s oprezom kako bi se izbjeglo prekomjerno mućkanje lijeka.
7. Vimizim se polagano dodaje u infuzijsku vrećicu kako bi se izbjeglo prekomjerno mućkanje lijeka.
8. Infuzijsku vrećicu potrebno je lagano okretati kako bi se osigurala pravilna raspodjela Vimizima. Nemojte tresti otopinu.
9. Razrijeđena otopina daje se bolesnicima putem kompleta za infuziju. Može se upotrijebiti komplet za infuziju opremljen ugrađenim filtrom od 0,2 µm.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/914/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. travnja 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu> .

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
 - prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja dogovorit će se s nacionalnim nadležnim tijelom o sadržaju i obliku edukativnog programa. Nositelj odobrenja treba osigurati da pri stavljanju lijeka u promet svi zdravstveni radnici koji će koristiti i/ili propisivati Vimizim dobiju edukativni paket.

Edukativni paket treba sadržavati sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku
- Edukativni materijal za zdravstvene radnike

Edukativni materijal za zdravstvene radnike treba biti korak po korak vodič za doziranje i primjenu koji sadrži informacije o sljedećim ključnim elementima:

- izračun doze i volumena infuzije
- izračun brzine infuzije
- rizik od anafilaksije i teških alergijskih reakcija i mjere koje su potrebne kako bi se on smanjio:
 - svi bolesnici trebaju primati antihistaminike sa ili bez antipiretika 30–60 minuta prije početka infuzije
 - odgovarajuća medicinska pomoć treba biti lako dostupna prilikom primjene lijeka VIMIZIM
 - potreba da se odmah zaustavi infuzija i uvede odgovarajuće liječenje ukoliko se dogodi takva reakcija
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Postavljanje MPS IV A registra bolesti kako bi se procijenila dugoročna sigurnost i djelotvornost elosulfaze alfa.	Dostavljanje završnog izvješća ispitivanja: Ožujak 2025.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Vimizim 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
elosulfaza alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 5 mg elosulfaze alfa u 5 ml otopine (1 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev acetat trihidrat,
natrijev dihidrogenfosfat hidrat,
argininklorid,
sorbitol (E420),
polisorbat 20,
voda za injekcije,
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica
5 mg/5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu upotrebu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku
Ne zamrzavati
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/914/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA od 5 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Vimizim 1 mg/ml sterilni koncentrat
elosulfaza alfa
i.v. primjena nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 mg/5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Vimizim 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju elosulfaza alfa

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

- **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vimizim i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Vimizim
3. Kako se primjenjuje Vimizim
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vimizim
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vimizim i za što se koristi

Vimizim sadrži enzim koji se zove elosulfaza alfa koji pripada grupi lijekova pod nazivom enzimski nadomjesna terapija. Upotrebljava se za liječenje odraslih i djece koji boluju od mukopolisaharidoze tip IV A (MPS IV A bolest, također poznata i kao Morquio A sindrom).

Osobe koje boluju od MPS IV A ili uopće nemaju ili nemaju dovoljno enzima koji se zove N-acetilgalaktozamin-6-sulfataza, koji razlaže specifične tvari u tijelu kao npr. keratan sulfat koji se nalazi u mnogim tkivima u tijelu, uključujući hrskavicu i kosti. Posljedično tome, te se specifične tvari ne razlažu i ne prerađuju u tijelu kako bi trebale. One se akumuliraju u tkivima, što utječe na njihove normalne funkcije i uzrokuje simptome bolesti MPS IV A, kao što su otežano hodanje, otežano disanje, nizak rast i gubitak sluha.

Kako djeluje Vimizim

Ovaj lijek zamjenjuje prirodne enzime N-acetilgalaktozamin-6-sulfataza koji nedostaju kod bolesnika koji boluju od MPS IV A. Liječenje je pokazalo poboljšanje hodanja i smanjenje razine keratan sulfata u tijelu. Ovaj lijek može poboljšati simptome MPS IV A.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Vimizim

Nemojte primjenjivati Vimizim

- Ako ste doživjeli po život opasnu alergijsku reakciju na elosulfazu alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

- Ako se liječite Vimizimom, možete razviti reakciju na infuziju. Bilo koja reakcija na infuziju je nuspojava, uključujući alergijsku reakciju, koja se događa za vrijeme infuzije ili do kraja idućeg dana nakon nje (pogledajte dio 4). Ako iskusite takvu reakciju, **odmah se javite svom liječniku.**
- Ako imate alergijsku reakciju tijekom infuzije, Vaš liječnik može usporiti ili zaustaviti infuziju. Liječnik Vam može dati i dodatne lijekove za zbrinjavanje bilo koje alergijske reakcije (npr. antihistaminici i/ili kortikosteroidi).

- Ako osjetite bol u leđima, utrnulost u rukama ili nogama ili nedostatak kontrole mokrenja ili stolice, **odmah se trebate javiti svom liječniku**. Ti problemi mogu biti dio bolesti i mogu biti uzrokovani pritiskom na leđnu moždinu.

Drugi lijekovi i Vimizim

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ne biste trebali primati Vimizim za vrijeme trudnoće osim ako je jasno neophodan. Nije poznato izlučuje li se Vimizim u majčino mlijeko. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome jesu li koristi od uzimanja Vimizima veće od potencijalnih rizika za Vaše novorođenče tijekom dojenja. Nije poznato utječe li Vimizim na plodnost kod ljudi. Nije uočen utjecaj na plodnost kod životinja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Prijavljeni su slučajevi omaglice kod nekih bolesnika za vrijeme infuzije Vimizima. Recite Vašem liječniku ako osjetite omaglicu nakon vaše infuzije, osobito prije upravljanja bilo kakvim strojevima prilikom čega omaglica može biti opasna.

Vimizim sadrži natrij i sorbitol (E420)

Ovaj lijek sadrži 8 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske/stolne soli) u jednoj bočici od 5 ml. To odgovara 0,4% preporučenog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 100 mg sorbitola u jednoj bočici od 5 ml, što odgovara 40 mg/kg. Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vi (ili Vaše dijete) imate nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijedak genetski poremećaj, Vi (ili Vaše dijete) ne smijete primiti ovaj lijek osim ako to nije dogovoreno s Vašim liječnikom. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne mogu razgraditi fruktozu, što može uzrokovati ozbiljne nuspojave.

Morate reći svom liječniku prije nego primite ovaj lijek ako Vi (ili Vaše dijete) imate nasljedno nepodnošenje fruktoze ili ako Vaše dijete više ne može konzumirati slatku hranu ili piti slatka pića zbog pojave mučnine, povraćanja ili neugodnih nuspojava poput nadutosti, grčeva u trbuhu ili proljeva.

3. Kako primjenjivati Vimizim

Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vam dati Vimizim intravenskom infuzijom.

Ovaj lijek je potrebno razrijediti prije davanja. Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vam prije liječenja dati određene lijekove kako bi smanjili alergijske reakcije i također će Vam dati lijekove za eventualnu vrućicu.

Doza

Doza koju primete se računa na osnovu Vaše tjelesne težine. Preporučeni režim doze za odrasle i djecu je 2 mg/kg tjelesne težine primijenjen jednom tjedno infuzijom u venu (intravenskom infuzijom). Svaka infuzija daje se s trajanjem oko 4 sata. Liječenje Vimizimom je predviđeno za dugotrajnu upotrebu i njegovo davanje treba započeti u što ranijoj dobi.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave su najčešće uočene za vrijeme davanja lijeka ili neposredno nakon toga („reakcije na infuziju“). Najozbiljnije nuspojave bile su teške alergijske reakcije (uočene manje često – mogu se pojaviti kod 1 od 100 osoba) i blago do umjereno povraćanje (uočene vrlo često – mogu se pojaviti kod do 1 na 10 osoba). Simptomi alergijskih reakcija uključuju osip, svrbež ili koprivnjaču na koži (uočene često – mogu se pojaviti kod do 1 na 10 osoba). **Ako primijetite bilo kakve poteškoće s gutanjem, pričanjem, teškim nedostatkom daha ili piskanje, oticanje lica ili usana, omaglicu ili slab puls; to može predstavljati simptome teške alergijske reakcije i odmah trebate obavijestiti liječnika.** Na temelju težine nuspojava, liječnik može usporiti ili privremeno prekinuti infuziju i/ili Vam dati dodatne lijekove za smanjenje teške alergijske reakcije (npr. antihistaminici i/ili kortikosteroidi) ili za snižavanje vrućice (antipiretici).

Vrlo česte nuspojave uključuju simptome infuzijskih reakcija kao što su glavobolja, mučnina, vrućica, zimica i bol u želucu. Ostale vrlo česte nuspojave bile su proljev, bol u ustima i grlu, omaglica i poteškoće s disanjem.

Česte nuspojave bile su bol u mišićima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Vimizim

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza Rok valjanosti ili EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice:

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Vimizim se ne smije upotrijebiti ako je otopina promijenila boju ili primijetite vidljive čestice.

Nakon razrjeđivanja:

Lijek nakon razrjeđivanja odmah treba koristiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C, nakon čega slijedi do 24 sata na temperaturi od 23°C - 27°C za vrijeme primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vimizim sadrži

- Djelatna tvar je elosulfaza alfa. Jedan ml koncentrata sadrži 1 mg elosulfaze alfa. Jedna bočica od 5 ml sadrži 5 mg elosulfaze alfa.
- Drugi sastojci su: natrijev acetat trihidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, argininklorid, sorbitol, polisorbitat 20 i voda za injekcije (vidjeti dio 2 pod nazivom „Vimizim sadrži natrij i sorbitol (E 420)“).

Kako Vimizim izgleda i sadržaj pakiranja

Vimizim se isporučuje kao koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat). Bistar do blago opalescentan i bezbojan do blijedožut koncentrat ne smije imati vidljivih čestica.

Veličina pakiranja: 1 bočica od 5 ml.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Vimizim se ne smije miješati s drugim lijekovima u istoj infuziji osim onih navedenih niže.

Svaka bočica Vimizima je namijenjena samo za jednokratnu upotrebu. Vimizim se mora razrijediti s 0,9% otopinom natrijevog klorida (9 mg/ml) za infuziju primjenom aseptičke tehnike. Razrijeđena otopina Vimizima daje se bolesnicima putem kompleta za infuziju. Može se koristiti komplet za infuziju opremljen ugrađenim filterom od 0,2 µm.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Priprema infuzije Vimizima (primijenite aseptičku tehniku)

1. Broj bočica koji je potrebno razrijediti ovisi o individualnoj težini bolesnika i mora se odrediti i unaprijed izvaditi iz hladnjaka kako bi postigao temperaturu od 23°C - 27°C. Bočice ne zagrijavati niti grijati u mikrovalnoj pećnici. Preporučeni režim doziranja je 2 mg/kg tjelesne težine primijenjen jednom tjedno intravenskom infuzijom. Svaka infuzija traje oko 4 sata.
 - Tjelesna težina bolesnika (kg) pomnožena s 2 (mg/kg) = bolesnikova doza (mg)
 - Bolesnikova doza (mg) podijeljena s 1 (mg/ml koncentrata Vimizima) = ukupan broj ml Vimizima
 - Ukupna količina (ml) Vimizima podijeljena s 5 ml po jednoj bočici = ukupan broj bočica
2. Izračunat broj bočica zaokružuje se na sljedeću punu bočicu.
3. Uzima se infuzijska vrećica koja sadrži 9 mg/ml (0,9%) otopinu natrijeva klorida za infuziju koja je prikladna za intravensku primjenu. Ukupni volumen infuzije određuje se na osnovu bolesnikove tjelesne težine.
 - Bolesnici do 25 kg moraju primiti ukupni volumen od 100 ml.

- Bolesnici od 25 kg ili teži moraju primiti ukupni volumen od 250 ml.
- Prije razrjeđivanja, potrebno je provjeriti svaku bočicu radi eventualnog postojanja čestica i promjene boje. Bistra do blago opalescentna i bezbojna do blijedožuta otopina ne smije imati vidljivih čestica. Nemojte tresti bočice.
 - Iz vrećice za infuziju od 100 ml ili 250 ml potrebno je izvući i odbaciti onoliki volumen 0,9% otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za infuziju koji odgovara ukupnom volumenu koncentrata Vimizima koji se dodaje.
 - Izračunati volumen Vimizima iz odgovarajućeg broja bočica potrebno je izvući polagano s oprezom kako bi se izbjeglo prekomjerno mućkanje lijeka.
 - Volumen Vimizima polako se dodaje u 0,9% otopinu natrijevog klorida (9 mg/ml) za infuziju.

Ako je lijek razrijeđen u 100 ml 0,9% otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za infuziju; početna brzina infuzije mora biti 3 ml/sat. Brzina infuzije treba se povećavati svakih 15 minuta kao što slijedi: prvo povećajte brzinu na 6 ml/sat, nakon toga povećavajte brzinu svakih 15 minuta za 6 ml/sat do postizanja maksimalne brzine primjene od 36 ml/sat.

Ako je lijek razrijeđen u 250 ml 0,9% otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za infuziju; početna brzina infuzije mora biti 6 ml/sat. Brzina infuzije treba se povećavati svakih 15 minuta kao što slijedi: prvo povećajte brzinu na 12 ml/sat, nakon toga povećavajte brzinu svakih 15 minuta za 12 ml/sat do postizanja maksimalne brzine primjene od 72 ml/sat.

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Ukupni volumen infuzije (ml)	Korak 1 Početna brzina infuzije 0-15 minuta (ml/sat)	Korak 2 15-30 minuta (ml/sat)	Korak 3 30-45 minuta (ml/sat)	Korak 4 45-60 minuta (ml/sat)	Korak 5 60-75 minuta (ml/sat)	Korak 6 75-90 minuta (ml/sat)	Korak 7 Više od 90 minuta (ml/sat)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

Brzina infuzije može se povećavati u skladu s tolerancijom bolesnika.

- Razrijeđenu otopinu potrebno je lagano miješati prije infuzije.
- Razrijeđenu otopinu potrebno je prije upotrebe vizualno provjeriti radi eventualnog postojanja čestica. Nemojte primijeniti otopinu ako je promijenila boju ili ima čestica u otopini.
- Razrijeđena otopina mora se odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja u primjeni odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, nakon čega slijedi do 24 sata na temperaturi od 23°C - 27°C za vrijeme primjene.