

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjáról a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimizim 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden ml oldat 1 mg eloszulfáz alfa* hatóanyagot tartalmaz. Minden 5 ml-es injekciós üveg 5 mg eloszulfáz alfát tartalmaz.

*Az eloszulfáz alfa a humán N-acetil-galaktózámin-6-szulfatáz (rhGALNS) rekombináns formája, és a kínai aranyhüvely ovarium sejtvonalából rekombináns DNS technológiával állítják elő.

Ismert hatású segédanyagok:

Minden 5 ml-es injekciós üveg 8 mg nátriumot és 100 mg szorbit (E420) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).
Átlátszó/enyhén áttetsző és színtelen/halványárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vimizim az IVA típusú (Morquio A tünetegyüttes, MPS IVA) mukopoliszacharidózis kezelésére javallott bármely életkorban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést az MPS IVA betegségben vagy egyéb örökletes anyagcsere-betegségekben szenvedő betegek kezelésében jártas orvosnak kell felügyelnie. A Vimizim adagolását megfelelően képzett, sürgősségi orvosi kezelésre képes egészségügyi szakembernek kell végeznie. Az olyan betegeknél, akik jól tolerálják az infúziókat, megfontolható az infúziók egy megfelelően képzett egészségügyi szakember felügyelete mellett történő, otthoni alkalmazása.

Adagolás

Az eloszulfáz alfa javasolt adagja heti egyszeri 2 mg/testtömeg kg. Az infúzió teljes mennyiségét kb. 4 óra alatt kell beadni (lásd 1. táblázat).

Az eloszulfáz alfával kapcsolatos esetleges túlérzékenységi reakciók miatt a betegeknek antihisztaminokat kell adagolni lázcsillapítókkal vagy anélkül, az infúzió megkezdése előtt 30-60 perccel (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Idős betegek (≥65 éves életkor)

A Vimizim biztonságossága és hatásossága 65 évesnél idősebb betegek esetén nem igazolt, és ezen betegek számára nem javasolható alternatív kezelési rend. Nem ismert, hogy az idős betegek más módon reagálnak-e a fiatalabb betegekhez képest.

Gyermekek

A gyógyszeradagolás a gyermekeknél ugyanaz, mint a felnőttek esetében. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.1 pontban található.

Az alkalmazás módja

Kizárólag intravénás infúzióhoz.

A 25 kg-nál kisebb súlyú betegek összesen 100 ml térfogatot kapnak. A hígított 100 ml-es adag esetén a kezdeti infúziós sebesség 3 ml/óra legyen. Az infúziós sebesség, amennyiben tolerált, 15 percenként növelhető az alábbiak szerint: először növelje a sebességet 6 ml/óra, majd 15 percenként növelje további 6 ml/órás lépcsőkben a sebességet a maximális 36 ml/óra sebesség eléréséig.

A 25 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek összesen 250 ml térfogatot kapnak. A hígított 250 ml-es adag esetén a kezdeti infúziós sebesség 6 ml/óra. Az infúziós sebesség, amennyiben tolerált, 15 percenként növelhető az alábbiak szerint: először növelje a sebességet 12 ml/óra, majd 15 percenként növelje további 12 ml/órás lépcsőkben a sebességet a maximális 72 ml/óra sebesség eléréséig.

1. táblázat: Ajánlott infúziós térfogatok és sebességek*

Testtömeg (kg)	Az infúzió össztérfogata (ml)	1. lépés Kezdeti infúziós sebesség 0-15 percig (ml/óra)	2. lépés 15-30 perc (ml/óra)	3. lépés 30-45 perc (ml/óra)	4. lépés 45-60 perc (ml/óra)	5. lépés 60-75 perc (ml/óra)	6. lépés 75-90 perc (ml/óra)	7. lépés 90+ perc (ml/óra)
<25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥25	250	6	12	24	36	48	60	72

*Az infúziós sebesség növelhető, ha a beteg tolerálja.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A hatóanyaggal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni életveszélyes túlérzékenység (anafilaxiás reakció) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Anafilaxia és súlyos allergiás reakciók

Anafilaxiáról és súlyos allergiás reakciókról számoltak be a klinikai vizsgálatok során. Ezért álljon készen rendelkezésre megfelelő orvosi támogatás az eloszulfáz alfa adagolásakor. Ezen reakciók fellépése esetén az infúziót azonnal le kell állítani, és megfelelő orvosi kezelést meg kell kezdeni. Be kell tartani a sürgősségi kezelésre vonatkozó aktuális egészségügyi előírásokat. Azon betegek esetében, akiknél allergiás reakciók léptek fel az infúzió során, körültekintően kell az ismételt adagolást végezni.

Infúziós reakciók

Az infúziós reakciók (IR) voltak a leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a klinikai vizsgálatok során. Az IR-ek lehetnek allergiás reakciók is. A betegek az infúzió előtt kapjanak antihisztaminokat lázcsillapítókkal vagy anélkül (lásd 4.2 pont). Az IR-ek kezelését a reakció súlyossága alapján kell megállapítani, mely az infúzió lassítására vagy ideiglenes megszakítására és/vagy kiegészítő antihisztaminok, lázcsillapítók és/vagy kortikoszteroidok adagolására is kiterjed. Súlyos IR fellépése esetén az infúziót azonnal le kell állítani, és meg kell kezdeni a megfelelő kezelést. A súlyos reakció utáni ismételt adagolást óvatosan kell végezni, és az adagolást a kezelőorvosnak folyamatosan monitoroznia kell.

Gerincvelő/nyaki gerincvelő kompresszió

A klinikai vizsgálatok során gerincvelő/nyaki gerincvelő kompressziót (spinal/cervical cord compression, SCC) figyeltek meg a Vimizim-mel és a placebóval kezelt betegeknél is. A betegeket figyelni kell az SCC jeleire és tüneteire (beleértve a hátfájást, a végtagok bénulása a kompresszió szintje alatt, vizelet és széklet inkontinencia) és megfelelő klinikai kezelésben kell részesíteni őket.

Nátriumszegény étrend

Ez a gyógyszer 8 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,4%-ának felnőtteknél, és 9 mg/ml nátrium-kloridos (0,9%-os) infúziós oldatban kell adagolni (lásd 6.6 pont).

Szorbit (E420)

Ez a gyógyszerkészítmény 100 mg szorbit tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel 40 mg/kg-nak. Örökletes fruktóztoleranciában szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható, kivéve, ha feltétlenül szükséges.

Csecsemőknél és fiatal gyermekeknél (2 éves kor alatt) még diagnosztizálatlan örökletes fruktóztolerancia állhat fenn. Az intravénásan alkalmazott (szorbit-/fruktóztartalmú) gyógyszerek életveszélyesek lehetnek. Kezelés előtt teljes körűen mérlegelni kell a kezelés előnyeit és a hozzá társuló kockázatokat a gyermekre nézve.

A gyógyszer alkalmazása előtt minden egyes beteg esetében meg kell ismerni a részletes kórtörténetet, különös tekintettel az örökletes fruktóztolerancia tüneteinek jelentkezésére.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Vimizim terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

Állatkísérletek nem utalnak közvetlen vagy közvetett, a terhességre, valamint az embrionális és magzati fejlődésre vonatkozó káros hatásra (lásd 5.3 pont). Ezek a vizsgálatok azonban korlátozott jelentőségűek. A Vimizim alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt, kivéve, ha az egyértelműen szükséges.

Szoptatás

Az állatoknál rendelkezésre álló szaporodási adatok az eloszulfáz alfa anyatejbe történő kiválasztódását mutatták. Nem ismert, hogy az eloszulfáz alfa kiválasztódik-e a humán anyatejbe, de

szisztémás expozíció az anyatejen keresztül nem várható. A humán adatok hiánya miatt a Vimizim csak akkor adagolható szoptató nőknél, ha a figyelembe vehető potenciális előny nagyobb, mint a csecsemőnél fellépő potenciális kockázat.

Termékenység

Nem figyelték meg a termékenység károsodását az eloszulfáz alfával végzett nemklinikai vizsgálatok során (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vimizim kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Vimizim infúzióval kapcsolatba hozható reakcióként szédülésről számoltak be; ha az infúzió után szédülés fordul elő, az hatással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A nemkívánatos reakciók kiértékelése 176 MPS IVA betegségben szenvedő, 5 és 57 év közötti életkorú beteg heti egyszeri 2 mg/kg eloszulfáz alfa (n=58), minden második héten heti egyszeri 2 mg/kg eloszulfáz alfa (n=59) vagy placebo (n=59) expozícióján alapul, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat keretében.

A klinikai vizsgálatok során a mellékhatások többsége IR volt, melyek meghatározás szerint olyan reakciók, melyek az infúzió kezdete és az infúziót követő nap vége között lépnek fel. Súlyos IR-eket figyelték meg a klinikai vizsgálatok során, és közöttük szerepelt anafilaxis, túlérzékenység és hányás. Az IR-ek leggyakoribb tünetei (melyek a Vimizim-mel kezelt betegek $\geq 10\%$ -ánál jelentkeznek és $\geq 5\%$ -kal többnél, mint a placebo esetében) fejfájás, émelygés, hányás, láz, hidegrázás, hasi fájdalom voltak. Az IR-ek általában enyhe vagy mérsékelt kimenetűek voltak, és gyakoriságuk magasabb volt a kezelés első 12 hete során, és idővel kevésbé gyakran jelentkeztek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi 2. táblázat adatai a Vimizim-mel kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatok során fellépő mellékhatásokat írják le.

A gyakoriság meghatározása: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Minden gyakorisági kategóriában a mellékhatások csökkenő súlyosság szerinti sorrendben jelennek meg.

2. táblázat: Mellékhatások Vimizim-mel kezelt betegeknél

MedDRA Szervrendszer szerinti osztályozás	MedDRA szerinti preferált kifejezés	Gyakoriság
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anafilaxia	Nem gyakori
	Túlérzékenység	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori
	Szédülés	Nagyon gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	Nagyon gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés, hányás, oropharyngealis fájdalom, felső hasi fájdalom, hasi fájdalom, émelygés	Nagyon gyakori

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Izomfájdalom	Gyakori
	Hidegrázás	Nagyon gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz	Nagyon gyakori

A kiválasztott mellékhatások leírása

Immunogenitás

Minden beteg termelt az eloszulfáz alfával szembeni antitestet a klinikai vizsgálatok során. A betegek kb. 80%-a semlegesítő antitestet termelt, amely képes gátolni az eloszulfáz alfának a kationfüggetlen mannóz-6-foszfát receptorhoz való kötődését. A hatásossági mérőszámok folyamatos javulását és a vizelet keratán-szulfát (KS) tartalmának csökkenését figyelték meg az idő során, az anti-eloszulfáz alfa antitestek jelenléte ellenére. Nem találtak kapcsolatot a magasabb antitest titerek, illetve a semlegesítő antitest pozitivitás, valamint a hatásossági mérőszámok csökkenése, illetve az anafilaxis és egyéb túlérzékenységi reakciók előfordulása között. Eloszulfáz alfával szembeni IgE antitesteket észleltek a kezelt betegek $\leq 10\%$ -ánál, melyek nem voltak következetesen az anafilaxissal és egyéb túlérzékenységi reakciókkal és/vagy a kezelés abbahagyásával kapcsolatba hozhatók.

Gyermekek és serdülők

Az 5 évesnél fiatalabb betegeknél a 2 mg/kg/hét adagolásban alkalmazott Vimizim teljes biztonságossági profilja konzisztens volt a Vimizi idősebb gyermekeknél megfigyelt biztonságossági profiljával.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során az eloszulfáz alfa maximum 4 mg/kg/hét adagig történő vizsgálatát végezték el, és a nagyobb adagok után nem azonosítottak specifikus jeleket vagy tüneteket. A biztonságossági profilban nem figyeltek meg eltéréseket. A mellékhatások kezeléséhez lásd a 4.4 és 4.8 pontokat.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A tápcsatorna és az anyagcsere egyéb gyógyszerei. – Enzimek. ATC kód: A16AB12.

Hatásmechanizmus

A mukopoliszacharidózisok közé tartozik egy lizoszomális tárolási rendellenesség csoport, melyet a glukózaminoglikán (GAG) katabolizmusához szükséges specifikus lizoszomális enzimek hiánya okoz. Az MPS IVA betegséget az N-acetil-galaktózamin-6-szulfatáz aktivitás hiánya, illetve jelentős csökkenése jellemzi. A szulfatáz-aktivitás elégtelensége a GAG szubsztrátumok, a KS és a kondroitin-6-szulfát (CS6) felgyülemlését eredményezi sejtek lizoszomális kompartmentjében, a szervezet minden részén. A felgyülemlés széles körű sejtszintű, szöveti és szervi működési zavarhoz vezet. Az eloszulfáz alfa célja, hogy az exogén enzim számára N-acetil-galaktózamin-6-szulfatázt biztosítson,

mely átkerül a lizozómákba, és növeli a GAG-k, a KS és a C6S katabolizmusát. A sejtek által az enzimek lizozómákba történő felvételét kationfüggetlen mannóz-6-foszfát receptorok közvetítik, és ez helyreállított GALNS aktivitást, valamint KS és C6S clearancet eredményez.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Vimizim-mel végzett klinikai vizsgálatok az MPS IVA szisztémás megjelenései kezelésének hatását értékelték ki különböző területeken, többek között az állóképesség, a légzésfunkció, a növekedési sebesség, a mobilitás, valamint a vizelet KS tartalma esetében.

Összesen 235, MPS IVA betegségben szenvedő beteget vontak be, és kezelték Vimizim-mel hat klinikai vizsgálatban.

A Vimizim biztonságosságát és hatásosságát 176, MPS IVA betegségben szenvedő, 5 és 57 év közötti életkorú beteg randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, 3. fázisú klinikai vizsgálatában értékelték. A betegek többsége alacsony termetű, károsodott állóképességű volt és vázizomrendszeri tünetekkel rendelkezett. Azok a betegek lettek bevonva a vizsgálatba, akik kiinduláskor több mint 30 métert (m), de kevesebb mint 325 m-t tudtak megtenni a 6 perces sétateszt (minute walk test, MWT) során.

A betegek 2 mg/kg eloszulfáz alfát kaptak minden héten (n= 58) vagy 2 mg/kg eloszulfáz alfát minden második héten (n= 59), vagy placebót (n= 59) összesen 24 héten át. Minden beteget antihisztaminokkal kezeltek minden egyes infúzió előtt. Az elsődleges végpont a 6 MWT során megtett távolságban a kiinduláshoz képest létrejött változás volt, a placebo 24. heti eredményéhez képest. A másodlagos végpontok a 3 perces lépcsőteszt (minute stair climb test, MSCT) és a vizelet 24. héten mért KS tartalma volt. Ezt követően összesen 173 beteget vontak be egy kiterjesztett vizsgálatba, melyben a betegek 2 mg/kg eloszulfáz alfát kaptak minden héten vagy 2 mg/kg Vimizim-et minden második héten, és ezt követően minden beteg átállt minden héten 2 mg/kg Vimizim adagra a 24. heti eredmények rendelkezésre állásától függően.

Az elsődleges és a másodlagos végpontokat a 24. héten értékelték ki (lásd a 3. táblázatot). A kezelés modellezett hatása a 6 perc alatt megtett távolságra a placebóval összevetve 22,5 m volt (CI₉₅, 4,0, 40,9; p=0,0174) 2 mg/kg/hét adagolási rend esetén. A kezelés modellezett hatása az egy perc alatt megtett lépcsőkre vonatkozóan a placebóval összevetve 1,1 lépcső/perc volt (CI₉₅, -2,1, 4,4; p=0,4935) 2 mg/kg/hét adagolás forma esetén. A kezelés modellezett hatása a vizelet KS tartalmának százalékos változására a placebóval összevetve -40,7% volt (CI₉₅, -49,0, -32,4; p<0,0001) 2 mg/kg/hét adagolási rend esetén. A különbség a placebo csoport és a heti kezelésben részesült csoport között volt a legnagyobb minden végpontnál. A minden második heti adagolási formát követő csoport eredményei a 6 perc alatt megtett távolság, illetve a percnként megtett lépcsők tekintetében hasonló volt a placebo csoport eredményeihez.

3. táblázat: A placebo-kontrollos klinikai vizsgálat eredményei a 2 mg/kg/hét adagolási forma esetén

	Vimizim			Placebo			Vimizim és placebo összehasonlítása
	Kiindulás	24. hét	Változás	Kiindulás	24. hét	Változás	A különbség a változásokban
N	58	57*	57	59	59	59	
6 perces sétateszt (méter)							
Középérték ± 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)
Modellalapú középérték[†] (95% CI) p-érték							
3 perces lépcsőteszt (lépcsőszám/perc)							

Középérték ± 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)
Modellalapú középérték[‡] (95% CI) p-érték							

* Egy beteg a Vimizim csoportból 1 infúzió után kiesett

[‡] Modell alapú Vimizim középérték a placebohoz viszonyítva, az kiinduláshoz igazítva

További kiterjesztett vizsgálatokban a minden héten 2 mg/kg eloszulfáz alfát kapó betegek az állóképesség kezdeti javulását és a vizelet KS-tartalmának csökkenését legfeljebb 156 hétig fenntartották.

Gyermekek

Fontos, hogy amilyen hamar csak lehet, kezdjék meg a kezelést.

A klinikai vizsgálatok során Vimizim-et kapott betegek többsége gyermek és serdülőkorú volt (5–17 éves életkorig). Egy nyílt vizsgálatban 15 fő 5 évesnél fiatalabb (9 hónapos kortól 5 éves korig), MPS IVA-ban szenvedő gyermek kapott 2 mg/kg Vimizim-et hetente egyszer, 52 héten át. Ezt egy legalább 52 hetes, hosszútávú utánkövetéses vizsgálat követte, összesen 104 hétig. Ezeknél a betegeknél a biztonságossági és a farmakodinámiai eredmények konzisztensek az első 52 hétben megfigyelt eredményekkel (lásd 4.8 pont). A kezdeti átlagos (±SD) normalizált állómagasság z-értéke -1,6 (±1,61) volt. A kezelés első 52 hete után a normalizált állómagasság z-értéke -1,9 (±1,62) volt. A 104. héten az átlag (±SD) normalizált állómagasság z-értéke -3,1 (±1,13) volt.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Vimizim vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az MPS IVA-ban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az eloszulfáz alfa farmakokinetikai paramétereit 23 olyan MPS IVA betegségben szenvedő betegnél értékelték ki, akik 2 mg/kg eloszulfáz alfa intravénás infúzióját kapták hetente, körülbelül 4 órán keresztül, 22 hétig, és a 0. heti paraméterek voltak a 22. heti paraméterekkel összehasonlítva. A 22. hétre az átlagos AUC_{0-t} és C_{max} 181%-kal, illetve 192%-kal nőtt a 0. héthez képest.

4. táblázat: Farmakokinetikai tulajdonságok

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

* AUC_{0-t}, a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület a nulla időtől az utolsó mérhető koncentráció időpontjáig;

[†] C_{max}, a megfigyelt legnagyobb plazmakoncentráció;

[‡] CL, az eloszulfáz alfa teljes clearance értéke az intravénás adagolást követően;

[§] t_{1/2}, eliminációs felezési idő;

[¶] T_{max}, a nullától a maximális plazmakoncentráció időpontjáig eltelt idő

Biotranszformáció

Az eloszulfáz alfa egy fehérje, és peptid hidrolízissel várhatóan metabolikusan lebomlik. Következésképpen a károsodott májfunkció várhatóan nem befolyásolja az eloszulfáz alfa farmakokinetikáját.

Elimináció

Az eloszulfáz alfa vesén át történő kiválasztása a clearance alárendelt útvonalának tekintendő. A felezési idő ($t_{1/2}$) középértéke a 0. heti 7,52 percről a 22. heti 35,9 percre emelkedett. A férfi és női betegek hasonló eloszulfáz alfa clearance-szel rendelkeztek, és a clearance nem függött az életkortól vagy a testsúlytól a 22. héten. Az antitesteknek az eloszulfáz alfa farmakokinetikájára gyakorolt hatását értékelték ki. Nem volt látható kapcsolat a teljes antitest titer és az eloszulfáz clearance között. Azonban a pozitív semlegesítő antitest reakciókkal rendelkező betegek csökkent teljes clearance (CL) értékeket és elhúzódó $t_{1/2}$ értéket mutattak. A farmakokinetikai profil módosítása ellenére a semlegesítő antitestek jelenléte nem volt hatással az eloszulfáz alfával kezelt betegeknél a farmakodinámiára, a hatásosságra, illetve biztonságosságra. Az eloszulfáz alfa nyilvánvalóan nem gyülemlett fel a plazmában a heti adagolás esetén.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nem-klínikai adatok nem tártak fel semmilyen különleges veszélyt az emberre nézve, a biztonsági farmakológiának patkányokban és majmokban a központi idegrendszert, a légző- és kardiovaszkuláris rendszert, az egy dóziszú és az ismételt dóziszú toxicitást, illetve patkányokban/nyulakban az embrionális-magzati fejlődést kiértékelő hagyományos vizsgálatai alapján. A peri- és posztnatális fejlődés vizsgálatának kiértékelését patkányokon a DPH (difenhidramin, diphenhydramine) későbbi adagolása gátolta, és ezért korlátozott jelentőséggel bír.

Állatokon az eloszulfáz alfa karcinogén potenciáljának, illetve mutagén potenciáljának kiértékelésére vonatkozó hosszú távú vizsgálatokat nem végeztek. Patkányokon végeztek reprodukciós vizsgálatokat a humán dózisok akár 10-szeresével, és nem tártak fel romló termékenységre vagy szaporodási teljesítményre utaló bizonyítékot.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-acetát-trihidrát
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát
Arginin-hidroklorid
Szorbit (E420)
Poliszorbát 20
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Hígítás után

Az alkalmazáskori kémiai és fizikai stabilitást igazoltak 2°C - 8°C-on legfeljebb 24 órán át, majd ezt követően 23°C - 27°C-on legfeljebb 24 órán át.

Mikrobiológiai biztonságossági szempontból a hígított oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és ami 2°C - 8°C-on általában nem lehet hosszabb, mint 24 óra, amit a beadás alatt 23°C - 27°C-on még legfeljebb 24 óra követhet.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Az eredeti csomagolásban tárolandó, a fénytől való védelem érdekében.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszó üvegből készült injekciós üveg (I. típusú) butil gumidugóval és lepattintható (alumínium) tömítéssel, műanyag kupakkal.

Csomagolási egység: 1 injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Minden Vimizim injekciós üveg kizárólag egyszer használatos. A Vimizim-et 9 mg/ml nátrium-kloridos (0,9%-os) infúziós oldattal kell hígítani, aszeptikus technikával. A hígított oldatot infúziós készlet segítségével kell adagolni a betegnek. Vezetéken belüli, 0,2 µm-es szűrővel rendelkező infúziós készlet használható.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Vimizim infúzió elkészítése

Aszeptikus technikát kell alkalmazni.

A Vimizim-et az adagolás előtt fel kell hígítani.

A felhígítandó injekciós üvegek száma az egyes betegek súlyának felel meg. A javasolt dózis 2 mg/kg.

1. A felhígítandó injekciós üvegek száma az egyes betegek testtömege és a javasolt 2 mg/kg-os dózis alapján a következő képlettel határozható meg:
 - A beteg testtömege (kg) szorozva 2 (mg/kg) = A beteg dózisa (mg)
 - A beteg dózisa (mg) osztva 1 (mg/ml Vimizim koncentrátum) = a Vimizim teljes térfogata ml-ben
 - A Vimizim teljes térfogata (ml) osztva injekciós üvegenként 5 ml-rel = az injekciós üvegek száma összesen
2. Az injekciós üvegek teljes számát a következő egész számra kell kerekíteni. A megfelelő számú injekciós üveget ki kell venni a hűtőből. Ne melegítse és ne tegye mikrohullámú sütőbe az injekciós üvegeket. Ne rázza fel az injekciós üvegeket.
3. 9 mg/ml-es nátrium-klorid (0,9%-os) infúziós oldatot tartalmazó, intravénás adagolásra alkalmas infúziós zsákra van szükség. Az infúzió teljes térfogata a beteg testtömege alapján határozható meg.
 - A 25 kg-nál kisebb testtömegű betegek összesen 100 ml térfogatot kaphatnak.
 - A 25 kg-os vagy ennél nagyobb testtömegű betegek összesen 250 ml térfogatot kaphatnak.
4. A Vimizim injekciós üvegből történő felszívása előtt minden egyes injekciós üveget szemrevételezéssel meg kell vizsgálni, vannak-e benne részecskék és elszíneződött-e. Mivel ez egy fehérje oldat, enyhe flokkuláció (vékony áttetsző szálak) előfordulhatnak. A Vimizim oldatnak átlátszónak/enyhén áttetszőnek, és színtelen-halványsárga színűnek kell lennie. Ne használja fel, ha az oldat elszíneződött, vagy ha részecskék vannak az oldatban.
5. A hozzáadandó Vimizim koncentrátummal azonos térfogatú 9 mg/ml-es nátrium-klorid (0,9%-os) infúziós oldatot kell kivenni az infúziós zsákból, és azt ki kell dobni.

6. A Vimizim kiszámított térfogatát a megfelelő számú injekciós üvegből lassan kell felszívni, óvatosan, hogy az oldat túlzott felrázását elkerüljük.
7. A Vimizim-et lassan kell hozzáadni az infúziós zsákhoz, óvatosan, hogy az oldat túlzott felrázását elkerüljük.
8. Az infúziós zsákot finoman meg kell forgatni, a Vimizim megfelelő elosztásának biztosítása érdekében. Ne rázza fel az oldatot.
9. A hígított oldatot infúziós készlettel kell a betegeknek adagolni. Vezetéken belüli 0,2 µm-es szűrővel felszerelt infúziós készlet használható.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/914/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. április 28.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork
Írország
P43 298

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának az oktatási program tartalmával és formai megjelenésével kapcsolatban meg kell állapodnia az illetékes nemzeti hatósággal. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy a gyógyszer bevezetésével egyidejűleg oktatócsomaggal lát el minden egészségügyi szakembert, aki várhatóan rendelni illetve alkalmazni fogja a Vimizim-et.

Az oktatócsomagnak a következőket kell tartalmaznia:

- Alkalmazási előírás és Betegtájékoztató
- Oktatóanyag egészségügyi szakemberek számára

Az egészségügyi szakemberek számára összeállított oktatóanyagban az alábbi kulcsfontosságú anyagokat tartalmazó, az adagolást és alkalmazást lépésről lépésre bemutató útmutatót kell tartalmaznia:

- a dózis és az infúzió térfogatának kiszámítása
- az infúzió sebességének kiszámítása
- az anafilaxia és a súlyos allergiás reakciók kockázata és a minimalizálásukhoz szükséges intézkedések:
 - 30-60 perccel az infúzió megkezdése előtt minden betegnek antihisztamint kell kapnia
 - lázcsillapítókkal vagy lázcsillapítók nélkül
 - a VIMIZIM® alkalmazásakor azonnal elérhetőnek kell lennie a megfelelő orvosi támogatásnak
 - a reakciók előfordulása esetén azonnal le kell állítani az infúziót és el kell kezdeni a megfelelő orvosi kezelést.

- **Forgalomba hozatali követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
MPS IVA betegség nyilvántartás létrehozása az eloszulfáz alfa hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának értékelésére.	A végleges vizsgálati jelentés benyújtása: 2025. március

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vimizim 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
eloszulfáz alfa

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden injekciós üveg 5 mg eloszulfáz alfát tartalmaz 5 ml oldatban (1 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-acetát trihidrát;
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát;
Arginin hidroklorid;
Szorbit (E420);
Poliszorbát 20;
Injekcióhoz való víz;
Lásd a betegtájékoztatót további információért.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 injekciós üveg
5 mg/5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazás hígítás után

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasz

nálható::

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó

Nem fagyasztható!

Az eredeti csomagolásban tárolandó, a fénytől való védelem érdekében

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BioMarin International Limited

Shanbally, Ringaskiddy

County Cork, P43 R298

Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/914/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

5 ml-es injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Vimizim 1 mg/ml-es steril koncentrátum
eloszulfáz alfa
Intravénás alkalmazás hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 mg/5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Vimizim 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz eloszulfáz alfa

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vimizim és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vimizim alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Vimizim-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vimizim-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Vimizim és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Vimizim eloszulfáz alfa nevű enzimet tartalmaz, amely az enzimhelyettesítőként ismert gyógyszerek csoportjába tartozik. Az IVA típusú mukopoliszacharidózis (MPS IVA betegség, más néven Morquio A tünetegyüttes) betegségben szenvedő felnőttek és gyermekek kezelésére használják.

Az MPS IVA betegségben szenvedő emberek szervezetében a jellegzetes anyagokká, például a test sok szövetében, így a porcban és a csontban is jelen lévő keratán-szulfátra lebomló N-acetilgalaktózamin-6-szulfatáz enzim teljesen hiányzik vagy mennyisége nem elegendő. Ennek eredményeképpen ezek az anyagok nem bomlanak le, és a szervezet nem dolgozza fel őket, ahogy kellene. A szervezet számos szövetében felgyülemlenek, megzavarva azok szokásos működését, ez okozza az MPS IVA tüneteit, például nehézséget a járás során, problémás légzést, alacsony testmagasságot és hallásvesztést.

Hogyan működik a Vimizim

Ez a gyógyszer helyettesíti az MPS IVA betegeknek hiányzó természetes enzimet, az N-acetilgalaktózamin-6-szulfatázt. A kezelés bizonyítottan javítja a járást, és csökkenti a keratán-szulfát szintjét a szervezetben. Ez a gyógyszer javíthatja az MPS IVA betegség tüneteit.

2. Tudnivalók a Vimizim alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Vimizim-et

- ha már előfordult Önnél az eloszulfáz alfával vagy ezen gyógyszer bármely (a 6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjével szembeni életveszélyes allergiás reakció.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- Ha Vimizim kezelést kap, infúziós reakciók alakulhatnak ki Önnél. Az infúziós reakció az infúzió során vagy az infúziót követő napon keletkező bármilyen mellékhatás, az allergiás reakciót is ideértve (lásd 4. pont). Ha ilyen reakciót tapasztal, akkor **azonnal forduljon a kezelőorvosához**.
- Ha allergiás reakciója van az infúzió során, azt kezelőorvosa le tudja lassítani, vagy az infúziót le tudja állítani. Kezelőorvosa további gyógyszereket (pl. antihisztaminokat és/vagy kortikoszteroidokat) is adhat Önnek bármely allergiás reakció kezelésére.
- Ha hátfájást tapasztal, karja vagy lába zsibbad, vagy a vizelet- illetve székletürítést nem tudja kontrollálni, **azonnal forduljon kezelőorvosához**. Ezek a problémák betegsége részét képezhetik, amelyeket a gerincvelőre kifejtett nyomás okozhat.

Egyéb gyógyszerek és a Vimizim

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Nem kaphat Vimizim-et a terhesség alatt, kivéve, ha egyértelműen szükséges. Nem ismert, hogy a Vimizim kiválasztódik-e az anyatejbe. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy a Vimizim alkalmazásának előnyei nagyobbak-e, mint az újszülöttjére vonatkozó potenciális kockázat a szoptatás során. Nem ismert, hogy a Vimizim hatással van-e az emberi termékenységre. Állatoknál nem figyeltek meg a termékenységre vonatkozó hatást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Legyen óvatos, ha vezet, vagy bármilyen szerszámot vagy gépet használ a Vimizim infúziót követően, mivel előfordulhat Önnél szédülés. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az infúziót követően szédülést tapasztal, különösen gépjárművezetés és a gépek kezelése előtt, amikor a szédülés veszélyes lehet.

A Vimizim nátriumot és szorbit (E420) tartalmaz

Ez a gyógyszer 8 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 5 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 0,4%-ának felnőtteknél.

Ez a gyógyszer 100 mg szorbit tartalmaz 5 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel 40 mg/kg-nak. A szorbit fruktózforrás. Ha Ön (vagy gyermeke) az örökletes fruktózintoleranciának nevezett ritka genetikai betegségben szenved, Önnél (vagy gyermekénél) nem alkalmazhatják ezt a gyógyszert, kivéve, ha ezt megbeszéli a kezelőorvossal. Az örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegek nem tudják lebontani a gyógyszerben található fruktózt, ami súlyos mellékhatásokhoz vezethet. A gyógyszer alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát arról, hogy Ön (vagy gyermeke) örökletes fruktózintoleranciában szenved, vagy ha gyermeke nem fogyaszthat cukros ételeket vagy italokat, mert rosszul érzi magát, hány vagy olyan kellemetlen tünetek jelentkeznek nála, mint a haspuffadás, gyomorgörcs vagy hasmenés.

3. Hogyan kell alkalmazni a Vimizim-et?

Kezelőorvosa vagy ápolónője fogja a Vimizim-et Önnel infúzióval a véreibe juttatni.

A gyógyszert fel kell hígítani, mielőtt beadják. A kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember bizonyos gyógyszereket ad Önnek a kezelés előtt, az allergiás reakciók kialakulásának csökkentésére, gyógyszereket kaphat a láz csillapítására is.

Adag

A kapott dózis az Ön testtömegével arányos. A javasolt adagolási forma felnőttek és gyermekek esetében 2 mg/testtömeg kg minden héten egyszer, csepegtetőn keresztül a vénába (intravénás infúzióval). Minden infúzió beadása körülbelül 4 óráig tart. A Vimizim-kezelés a lehető legfiatalabb életkorban megkezdhető és hosszú távú használatra szolgál.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mellékhatásokat főleg a gyógyszer betegnél történő alkalmazása során vagy röviddel azután (infúziós reakciók) figyeltek meg. A legsúlyosabb mellékhatások súlyos allergiás reakciók (ritkán előforduló - legfeljebb 100 beteg közül 1-et érinthet) és a hányás (nagyon gyakran előforduló - 10 beteg közül több mint 1-et érinthet) voltak. Ritka esetekben a hányás súlyos volt. Az allergiás reakció tünetei közé tartozik a kiütés, a viszketés és a csalánkiütés (gyakran előforduló 10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek). **Ha bármilyen nyelési nehézséget, beszédzavart, súlyos légszomjat vagy sípoló légzést, az arc vagy az ajkak megduzzadását, szédülést vagy gyenge pulzust észlel, ezek súlyos allergiás reakció tünetei lehetnek, ezért kérjük, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.** A mellékhatás súlyossága alapján kezelőorvosa lelassíthatja vagy átmenetileg félbeszakíthatja az infúziót és/vagy további gyógyszereket adhat Önnek egy súlyos allergiás reakció hatásainak csökkentése érdekében (pl. antihisztaminokat és/vagy kortikoszteroidokat), vagy lázának csillapítására (lázcsillapítók).

A nagyon gyakori mellékhatások tünetei közé tartoznak az infúziós reakciók, például a fejfájás, a hányinger, a láz, a hidegrázás és a gyomorfájás. Egyéb nagyon gyakori nemkívánatos reakciók voltak a hasmenés, a száj- és torokfájás, a szédülés és a légszomjnehezített légzés.

Gyakran megfigyelt mellékhatás volt az izomfájdalom.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vimizim-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen a Felh.: jelölés után feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Fel nem bontott injekciós üvegek:
Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó!
Nem fagyasztható!

Az eredeti csomagolásban tárolandó, a fénytől való védelem érdekében.

Ne használja fel a Vimizim-et, ha az oldat elszíneződött vagy látható részecskéket tartalmaz.

Hígítás után:

Hígítás után a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás ideért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és ami 2°C - 8°C-on általában nem lehet hosszabb, mint 24 óra, amit a beadás alatt 23°C - 27°C-on még legfeljebb 24 óra követhet.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Vimizim

- A készítmény hatóanyag eloszulfáz alfa. A koncentrátum minden egyes ml-e 1 mg eloszulfáz alfát tartalmaz. Minden egyes 5 ml-es injekciós üveg 5 mg eloszulfáz alfát tartalmaz.
- Egyéb összetevők: nátrium-acetát trihidrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, arginin-hidroklorid, szorbit, poliszorbát 20, és víz injekcióhoz (lásd 2. pont „A Vimizim nátriumot és szorbit (E420) tartalmaz”).

Milyen az Vimizim külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Vimizim oldatos infúzióhoz való koncentrátumként kerül forgalomba (steril koncentrátum). Az átlátszó/enyhén áttetsző, színtelen/halványsárga színű koncentrátum szemmel látható részecskéket nem tartalmazhat.

Csomagolási egység: 1 darab 5 ml-es injekciós üveg.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszerrel részletes információ illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) találhatóak.

<----->
Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Vimizim-et nem szabad összekeverni egyéb gyógyszerekkel ugyanabban az infúzióban, kivéve az alábbiakban említetteket.

Minden Vimizim injekciós üveg kizárólag egyszer használatos. A koncentrátumot az infúziós oldathoz 9 mg/ml-es nátrium-klorid (0,9%-os) infúziós oldattal kell hígítani, aszeptikus technikával. A hígított Vimizim oldatot vezetéken belüli 0,2 µm-es szűrővel felszerelt infúziós készlettel kell a betegeknek adagolni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A Vimizim infúzió elkészítése (aszeptikus technikával)

1. A hígítandó injekciós üvegek számát az egyes betegek testsúlya alapján kell meghatározni, és a hűtőszekrényből azokat ki kell venni annak érdekében, hogy elérjék a 23°C - 27°C közötti

hőmérsékletet. Ne melegítse, és ne helyezze mikrohullámú sütőbe az injekciós üvegeket. A javasolt adagolási forma 2 mg/testtömeg kg minden héten egyszer, csepegtetőn keresztül a vénába (intravénás infúzióval). Minden infúzió körülbelül 4 óráig tart.

- A beteg testtömege (kg) szorozva 2 (mg/kg) = A beteg dózisa (mg)
 - A beteg dózisa (mg) osztva 1 (mg/ml Vimizim koncentrátum) = a Vimizim teljes térfogata ml-ben
 - A Vimizim teljes térfogata (ml) osztva injekciós üvegenként 5 ml-rel = az injekciós üvegek száma összesen
2. Az injekciós üvegek teljes számát a következő egész számra kell kerekíteni.
 3. 9 mg/ml-es nátrium-klorid (0,9%-os) infúziós oldatot tartalmazó, intravénás adagolásra alkalmas infúziós zsákra van szükség. Az infúzió teljes térfogata a beteg testtömege alapján határozható meg.
 - A 25 kg-nál kisebb testtömegű betegek összesen 100 ml térfogatot kaphatnak.
 - A 25 kg-os vagy ennél nagyobb testtömegű betegek összesen 250 ml térfogatot kaphatnak.
 4. Hígítás előtt ellenőrizni kell minden egyes injekciós üveget, nem tartalmaz-e részecskéket és nem színeződött-e el. Az átlátszó/enyhén áttetsző, színtelen/halvány sárga színű oldat szemmel látható részecskéket nem tartalmazhat. Ne rázza fel az injekciós üvegeket.
 5. A hozzáadandó Vimizim koncentrátummal azonos térfogatú 9 mg/ml-es nátrium-klorid (0,9%-os) injekciós oldatot ki kell venni a 100 ml-es vagy 250 ml-es infúziós zsákból, és ki kell dobni.
 6. A Vimizim kiszámított térfogatát a megfelelő számú injekciós üvegből lassan kell felszívni, óvatosan, hogy az oldat túlzott felrázását elkerüljük.
 7. A Vimizim térfogatát lassan hozzá kell adni a 9 mg/ml-es nátrium-klorid (0,9%-os) oldatos infúzióhoz.

Ha 100 ml 9 mg/ml-es nátrium-klorid (0,9%-os) infúziós oldattal hígítja: akkor a kezdeti sebesség 3 ml/óra legyen. Az infúziós sebességet 15 percenként az alábbiak szerint növelni kell: először növelje a sebességet 6 ml/óra, majd 15 percenként növelje a sebességet 6 ml/óra lépcsőkben, amíg el nem éri a maximális 36 ml/óra értéket.

Ha 250 ml 9 mg/ml nátrium-kloridos (0,9%-os) oldatos infúzióval hígítja: akkor a kezdő sebesség 6 ml/óra legyen. Az infúziós sebességet az alábbiak szerint 15 percenként növelni kell: először növelje a sebességet 12 ml/óra, majd növelje a sebességet 15 percenként 12 ml/órás lépcsőkben, amíg el nem éri a maximális 72 ml/óra értéket.

Testtömeg (kg)	Az infúzió össztérfogata (ml)	1. lépés Kezdeti infúziós sebesség 0-15 percig (ml/óra)	2. lépés 15-30 perc (ml/óra)	3. lépés 30-45 perc (ml/óra)	4. lépés 45-60 perc (ml/óra)	5. lépés 60-75 perc (ml/óra)	6. lépés 75-90 perc (ml/óra)	7. lépés 90+ perc (ml/óra)
<25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥25	250	6	12	24	36	48	60	72

Az infúziós sebesség növelhető, ha a beteg tolerálja.

8. A hígított oldatot finoman kell összekeverni az infúzió előtt.
9. A hígított oldatot a felhasználás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, nincs-e benne részecske. Ne használja fel, ha az oldat elszíneződött, vagy ha részecske van az oldatban.
10. A hígított oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor az alkalmazáskori tárolási idők és feltételek meghatározása a felhasználó felelőssége, és általában

nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2°C - 8°C-on, amit legfeljebb 24 órán át tartó 23°C - 27°C követhet az alkalmazás során.