

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vimizim 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml šķīduma satur 1 mg alfa elosulfāzes* (elosulfāze alfa). Katrs 5 ml flakons satur 5 mg alfa elosulfāzes.

*Alfa elosulfāze ir cilvēka N-acetilgalaktozamīn-6-sulfatāzes (rhGALNS) rekombinantā forma un to ražo Ķīnas kāmjū olnīcu šūnu kultūrā ar rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs 5 ml flakons satur 8 mg nātrija un 100 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).
Dzidrs līdz nedaudz opalescējošs un bezkrāsains līdz bāli dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vimizim ir indicētas IVA tipa (Morquio A Syndrome, MPS IVA) mukopolisaharidozes ārstēšanai visu vecumu pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāuzrauga ārstam, kas pārzina tādu pacientu ārstēšanu, kam ir MPS IVA vai citi iedzimti metabolisma traucējumi. Vimizim ievadīšana ir jāveic atbilstoši apmācītam veselības aprūpes speciālistam, kas spēj tikt galā ar medicīniskiem ārkārtas gadījumiem. Pacientiem, kuri infūzijas labi panes, var apsvērt ievadīšanu mājās, atbilstoši apmācīta veselības aprūpes speciālista uzraudzībā.

Devas

Ieteicamā alfa elosulfāzes deva ir 2 mg uz 1 kg ķermeņa masas, ievadīta reizi nedēļā. Kopējais infūzijas tilpums ir jāievada aptuveni 4 stundu laikā (skatīt 1. tabulu).

Alfa elosulfāzes potenciālo paaugstinātas jutības reakciju dēļ pacientiem ir jāsaņem antihistamīni ar vai bez antipirētiķiem 30 līdz 60 minūtes pirms infūzijas sākuma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašās pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci)

Vimizim drošums un efektivitāte pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, līdz šim nav pierādīta, un šiem pacientiem nav iespējams sniegt ieteikumus par alternatīvu ārstēšanas režīmu. Nav zināms, vai gados vecāki pacienti reaģē atšķirīgi no jaunākiem pacientiem.

Pediatriskā populācija

Devas pediatriskajai populācijai ir tādas pašas kā pieaugušajiem. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Tikai intravenozai infūzijai.

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg, jāsaņem kopējais tilpums 100 ml. Kad zāles atšķaidītas līdz 100 ml, sākotnējam infūzijas ātrumam ir jābūt 3 ml/h. Infūzijas ātrumu var palielināt ik pēc 15 minūtēm, atkarībā no panesības, šādi: vispirms palieliniet ātrumu līdz 6 ml/h, tad palieliniet ātrumu ar soli 6 ml/h ik pēc 15 minūtēm, līdz tiek sasniegts maksimālais ātrums 36 ml/h.

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 25 kg, jāsaņem kopējais tilpums 250 ml. Kad zāles atšķaidītas līdz 250 ml, sākotnējam infūzijas ātrumam ir jābūt 6 ml/h. Infūzijas ātrumu var palielināt ik pēc 15 minūtēm, atkarībā no panesības, šādi: vispirms palieliniet ātrumu līdz 12 ml/h, tad palieliniet ātrumu ar soli 12 ml/h ik pēc 15 minūtēm, līdz tiek sasniegts maksimālais ātrums 72 ml/h.

1. tabula. Ieteicami infūzijas tilpumi un ātrumi*

Pacienta ķermeņa masa (kg)	Kopējais infūzijas tilpums (ml)	1. darbība. Sākotnējais infūzijas ātrums no 0 līdz 15 minūtēm (ml/h).	2. darbība. 15-30 minūtes (ml/h)	3. darbība. 30-45 minūtes (ml/h)	4. darbība. 45-60 minūtes (ml/h)	5. darbība. 60-75 minūtes (ml/h)	6. darbība. 75-90 minūtes (ml/h)	7. darbība. 90+ minūtes. (ml/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

* Infūzijas ātrumu var palielināt atkarībā no pacienta panesības.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Dzīvībai bīstama paaugstināta jutība (anafilaktiska reakcija) pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Anafilakse un smagas alerģiskas reakcijas

Klīniskajos pētījumos novērota anafilakse un smagas alerģiskas reakcijas. Tāpēc, kad ievada alfa elosulfāzi, jābūt viegli pieejamam atbilstošam medicīniskajam atbalstam. Ja parādās šādas reakcijas, nekavējoties pārtrauciet infūziju un sāciet atbilstošu medicīnisku ārstēšanu. Jāievēro pašreizējie

medicīniskie standarti ārkārtas gadījumu ārstēšanai. Pacientiem, kuriem infūzijas laikā novēroja alerģiskas reakcijas, jāievēro piesardzība, veicot atkārtotu ievadīšanu.

Infūzijas reakcijas

Infūzijas reakcijas (IR) bija visbiežāk novērotās blakusparādības klīniskajos pētījumos. IR var ietvert alerģiskas reakcijas. Pirms infūzijas pacientiem ir jāsaņem antihistamīni ar vai bez antipirētiķiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). IR pārvaldības pamatā jābūt reakcijas smagumam un tai ir jāiekļauj infūzijas ātruma samazināšana vai īslaicīga pārtraukšana un/vai papildu antihistamīnu, antipirētiķu un/vai kortikosteroīdu ievadīšana. Ja parādās smagas IR, nekavējoties pārtrauciet infūziju un sāciet atbilstošu ārstēšanu. Atkārtota ievadīšana pēc smagas reakcijas ārstējošajam ārstam jāveic piesardzīgi un ciešā uzraudzībā.

Muguras smadzeņu/muguras smadzeņu kakla daļas kompresija

Klīniskajos pētījumos muguras smadzeņu/muguras smadzeņu kakla daļas kompresiju (SCC) novēroja gan pacientiem, kas saņēma Vimizim, gan placebo. Jānovēro pacientu muguras smadzeņu kompresijas pazīmes un simptomi (tostarp muguras sāpes, ekstremitāšu paralīze zem kompresijas līmeņa, urīna un феču nesaturēšana), un jāsniedz atbilstoša klīniskā aprūpe.

Diēta ar ierobežotu nātrija daudzumu

Šīs zāles satur 8 mg nātrija vienā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,4% PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem, un to ievada ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā infūzijām (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Sorbīts (E420)

Šīs zāles satur 100 mg sorbīta vienā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 40 mg/kg. Pacientiem ar iedzimtu fruktozes nepanesamību (IFN) nedrīkst dot zāles, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Jaundzimušajiem un maziem bērniem (līdz 2 gadu vecumam) var vēl nebūt diagnosticēta iedzimta fruktozes nepanesība (IFN). Zāles (kas satur sorbītu/fruktozi) ievadītas intravenozi var būt dzīvībai bīstamas. Ārstēšanas ieguvumi bērniem salīdzinājumā ar risku ir pilnībā jānovērtē pirms ārstēšanas.

Pirms zāļu lietošanas ir jāizpēta katra pacienta detalizētā vēsture attiecībā uz IFN simptomiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Vimizim lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar grūtniecību un embrionālo/fetālo attīstību un postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tomēr šiem pētījumiem ir ierobežota nozīme. Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Vimizim lietošanas grūtniecības laikā, izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumus.

Barošana ar krūti

Pieejamie reproduktīvie dati dzīvniekiem liecina par alfa elosulfāzes izdalīšanos pienā. Nav zināms, vai alfa elosulfāze izdalās cilvēka pienā, bet nav sagaidāma sistēmiska iedarbība ar cilvēka pienu.

Cilvēku datu trūkuma dēļ Vimizim drīkst ievadīt sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, tikai tad, ja uzskatāms, ka potenciālais ieguvums atsvēr potenciālo risku zīdainim.

Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos nav novērota fertilitātes pasliktināšanās no alfa elosulfāzes (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vimizim maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Novērots reibonis kā ar infūziju saistīta reakcija. Ja pēc infūzijas rodas reibonis, tas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Blakusparādību novērtējuma pamatā ir 2 mg/kg alfa elosulfāze reizi nedēļā (n=58), 2 mg/kg alfa elosulfāze reizi ik pārnedēļu (n=59) vai placebo (n=59) iedarbība uz 176 pacientiem ar MPS IVA, vecumā no 5 līdz 57 gadiem randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā.

Vairums blakusparādību klīniskajos pētījumos bija IR, kas ir definētas kā reakcijas, kuras parādās pēc infūzijas sākšanas, līdz dienas beigām pēc infūzijas. Klīniskajos pētījumos novēroja nopietnas IR, un tās ietvēra anafilaksi, paaugstinātu jutību un vemšanu. Visbiežāk novērotie IR simptomi (ko novēroja $\geq 10\%$ pacientu, kurus ārstēja ar Vimizim un par $\geq 5\%$ vairāk, salīdzinājumā ar placebo) bija galvassāpes, slikta dūša, vemšana, drudzis, drebuļi un sāpes vēderā. IR parasti bija vieglas vai vidēji smagas un to biežums bija lielāks pirmajās 12 ārstēšanas nedēļās un laika gaitā tām bija tendence parādīties retāk.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Dati 2. tabulā zemāk apraksta blakusparādības klīniskajos pētījumos pacientiem, ko ārstēja ar Vimizim.

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$) un biežums nav zināmi (nevar noteikt no pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nelabvēlīgās reakcijas ir uzskaitītas smaguma samazināšanās secībā.

2. tabula. Blakusparādības pacientiem, kas ārstēti ar Vimizim

MedDRA Orgānu sistēmas klase	MedDRA Piemērotākais termins	Biežums
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilakse	Retāk
	Paaugstināta jutība	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži
	Reiboņi	Ļoti bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa	Ļoti bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja, vemšana, orofaringeālas sāpes, sāpes vēdera augšdaļā, sāpes vēderā, slikta dūša	Ļoti bieži
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu sāpes	Bieži
	Drebuļi	Ļoti bieži

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis	Ļoti bieži
-----------------------------------------------------	---------	------------

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Imunogenitāte

Klīniskajos pētījumos visiem pacientiem izveidojās antivielas pret alfa elosulfāzi. Aptuveni 80% pacientu izveidojās neitralizējošas antivielas, kas spēj nomākt alfa elosulfāzes saistīšanos pie no katjoniem neatkarīgā mannozes-6-fosfāta receptora. Neskatoties uz anti-alfa elosulfāzes antivielu klātbūtni, visos klīniskajos pētījumos laika gaitā novēroja ilgstošus uzlabojumus efektivitātes rādītājos un urīna keratāna sulfāta (KS) samazināšanos. Neatrada korelācijas starp augstākiem antivielu titriem vai neitralizējošo antivielu pieaugumu un efektivitātes rādītāju samazināšanos vai anafilakses vai citu paaugstinātas jutības reakciju novērojumiem. IgE antivielas pret alfa elosulfāzi konstatēja ≤ 10% ārstēto pacientu, bet tās nebija konsekventi saistītas ar anafilaksi vai citām paaugstinātas jutības reakcijām un/vai zāļu atcelšanu.

Pediātriskā populācija

Par 5 gadiem jaunākiem pacientiem Vimizim vispārējais drošuma profils, lietojot 2 mg/kg/nedēļā, bija saskaņīgs ar Vimizim drošuma profilu, kas tika novērots vecākiem bērniem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos pētīja alfa elosulfāzes devas līdz 4 mg/kg nedēļā un netika identificētas specifiskas pazīmes vai simptomi pēc augstākām devām. Netika novērotas atšķirības drošuma profilā. Par nevēlamo blakusparādību pārvaldību skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, enzīmi. ATĶ kods: A16AB12.

Darbības mehānisms

Mukopolisaharidozes ir lizosomu uzkrāšanās traucējumu grupa, ko izsauc specifiska lizosomu enzīma, kas ir nepieciešams glikozaminoglikānu (GAG) katabolismam, trūkums. MPS IVA raksturo *N*-acetilgalaktozamīn-6-sulfatāzes aktivitātes trūkums vai izteikta tās samazināšanās. Sulfatāzes aktivitātes trūkums rada GAG substrātu, keratāna sulfāta (KS) un hondroitīn-6-sulfāta (C6S) uzkrāšanos šūnu lizosomālajā daļā visā ķermenī. Šī uzkrāšanās izraisa plašu šūnu, audu un orgānu disfunkciju. Alfa elosulfāze nodrošina ārēju enzīmu *N*-acetilgalaktozamīn-6-sulfatāzi, kas nonāk lizosomās un palielina GAG, KS un C6S katabolismu. Enzīma uzņemšana no šūnām lizosomās notiek ar no katjoniem neatkarīgu mannozes-6-fosfāta receptoru starpniecību, kas atjauno GALNS aktivitāti un KS un C6S iztīrīšanu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Vimizim klīniskajos pētījumos novērtēja ārstēšanas ietekmi uz MPS IVA sistēmiskām izpausmēm dažādās sfērās, ieskaitot izturību, elpošanas funkciju, augšanas ātrumu un mobilitāti, kā arī KS urīnā.

Sešos klīniskajos pētījumos bija iesaistīti kopā 235 pacienti ar MPS IVA, kas saņēma Vimizim.

Vimizim drošumu un efektivitāti novērtēja randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, 3. fāzes klīniskajā pētījumā ar 176 MPS IVA pacientiem vecumā no 5 līdz 57 gadiem. Vairums pacientu bija maza auguma, vājinātu izturību un muskuļu un skeleta sistēmas simptomiem. Pētījumā iesaistīja pacientus, kas 6 minūšu soļošanas testā (MWT) varēja nostaigāt vairāk nekā 30 metrus (m), bet mazāk nekā 325 m.

Pacienti saņēma alfa elosulfāzi 2 mg/kg (n=58) katru nedēļu, 2 mg/kg ik pārnedēļu (n=59) vai placebo (n=59) pavisam 24 nedēļas. Pirms katras infūzijas visi pacienti saņēma antihistamīnus. Primārais mērķa kritērijs 24. nedēļā bija izmaiņas pret sākuma stāvokli 6 MWT distancē, salīdzinot ar placebo. Sekundārais mērķa kritērijs 24. nedēļā bija izmaiņas pret sākuma stāvokli 3 minūšu kāpšanas pa kāpnēm testā (MSCT) un urīna KS līmenī. Vēlāk pētījuma pagarinājumā iesaistīja 173 pacientus, kas saņēma alfa elosulfāzi 2 mg/kg katru nedēļu vai 2 mg/kg ik pārnedēļas, un visi saņēma 2 mg/kg katru nedēļu pēc tam, kad bija pieejami 24. nedēļas rezultāti.

Primāros un sekundāros mērķa kritērijus novērtēja 24. nedēļā (skatīt 3. tabulu). Modelētais ārstēšanas efekts devai 2 mg/kg nedēļā 6 minūšu soļošanas attālumā, salīdzinot ar placebo, bija 22,5 m (TI₉₅, 4,0, 40,9; p=0,0174). Modelētais ārstēšanas efekts devai 2 mg/kg nedēļā kāpšanā pa kāpnēm bija 1,1 kāpnes/minūtē (TI₉₅, -2,1, 4,4; p=0,4935). Modelētais ārstēšanas efekts devai 2 mg/kg nedēļā procentuālām izmaiņām KS saturam urīnā, salīdzinot ar placebo, bija -40,7% (TI₉₅, -49,0, -32,4; p<0,0001). Visos mērķa kritērijos vislielākā atšķirība bija starp placebo grupu un iknedēļas ārstēšanas grupu. Ik pārnedēļas devai 6 minūšu soļošanas distancē vai kāpšanā pa kāpnēm rezultāti bija salīdzināmi ar placebo.

3. tabula. Placebo kontrolētā klīniskā pētījuma rezultāti devai 2 mg/kg nedēļā

	Vimizim			Placebo			Vimizim pret placebo
	Sākumstāvoklis	24. nedēļa	Izmaiņas	Sākumstāvoklis	24. nedēļa	Izmaiņas	
N	58	57*	57	59	59	59	Atšķirība izmaiņās
6 minūšu soļošanas tests (metri)							
Vidējais ± SN	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 (TI ₉₅ , 4,0, 40,9) (p = 0,0174)
Modelētais vidējais [‡] (95% TI) p vērtība							
3 minūšu tests kāpšanai pa kāpnēm (kāpnes/minūtē)							
Vidējais ± SN	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 (TI ₉₅ , -2,1, 4,4) (p = 0,4935)
Modelētais vidējais [‡] (95% TI) p vērtība							

* Viens pacients Vimizim grupā izstājās pēc 1 infūzijas

‡ Modelētais vidējais Vimizim pret placebo, pielāgots pēc sākuma stāvokļa

Papildu pētījuma pagarinājumos pacientiem, kas katru nedēļu saņēma 2 mg/kg alfa elosulfāzi, novēroja sākotnējā uzlabojuma saglabāšanos izturībā un ilgstošā urīna KS satura samazinājumā līdz 156 nedēļām.

Pediātriskā populācija

Ir svarīgi sākt ārstēšanu, cik drīz vien iespējams.

Vairums pacientu, kas saņēma Vimizim klīniskajos pētījumos, bija bērnu un pusaudžu vecuma diapazonā (no 5 līdz 17 gadiem). Atklātā pētījumā 15 pediātriskie pacienti ar MPS IVA vecumā līdz 5 gadiem (no 9 mēnešiem līdz < 5 gadiem) saņēma 2 mg/kg Vimizim vienu reizi nedēļā 52 nedēļu laikā. Pēc tam pacientiem tika turpināta novērošana vēl vismaz 52 nedēļas (kopā — 104 nedēļas). Šo pacientu drošuma un farmakodinamiskie rezultāti saskan ar rezultātiem, ko novēroja pacientiem vecumā no 5 līdz 15 gadiem pirmajās 52 nedēļās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vidējā sākuma stāvokļa (\pm SN) normalizētā stāvokļa z vērtība bija -1,6 (\pm 1,61). Pēc pirmo 52 nedēļu ārstēšanas perioda normalizētā stāvokļa z vērtība bija -1,9 (\pm 1,62). 104. nedēļā normalizētā stāvokļa z vērtība bija -3,1 (\pm 1,13).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Vimizim vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar MPS IVA. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Alfa elosulfāzes farmakokinētiskos parametrus novērtēja 23 pacientiem ar MPS IVA, kas 22 nedēļas saņēma aptuveni 4 stundas ilgas iknedēļas 2 mg/kg alfa elosulfāzes intravenozās infūzijas, salīdzinot parametrus 0. un 22. nedēļā. 22. nedēļā vidējais AUC_{0-t} un C_{max} attiecīgi palielinājās par 181% un 192%, salīdzinot ar 0. nedēļu.

4. tabula. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētiskais parametrs	0. nedēļa Vidējais (SN)	22. nedēļa Vidējais (SN)
AUC_{0-t} , minūte • $\mu\text{g/ml}^*$	238 (100)	577 (416)
$C_{maks.}$, $\mu\text{g/ml}^\dagger$	1,49 (0,534)	4,04 (3,24)
CL, ml/minūte/kg ‡	10,0 (3,73)	7,08 (13,0)
$t_{1/2}$, minūte §	7,52 (5,48)	35,9 (21,5)
$T_{maks.}$, minūte ¶	172 (75,3)	202 (90,8)

* AUC_{0-t} , laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes no nulles līdz pēdējās izmērāmās koncentrācijas brīdim;

$^\dagger C_{max}$, novērotā maksimālā koncentrācija plazmā;

‡ CL, kopējais alfa elosulfāzes klīrenss pēc intravenozas ievadīšanas;

$^\S t_{1/2}$, eliminācijas pusperiods;

$^\P T_{max}$, laiks no nulles līdz maksimālajai koncentrācijai plazmā

Biotransformācija

Alfa elosulfāze ir proteīns, un ir sagaidāms, ka tā tiks metaboliski noārdīta ar peptīdu hidrolīzi. Līdz ar to nav sagaidāms, ka vājināta aknu funkcija ietekmēs alfa elosulfāzes farmakokinētiku.

Eliminācija

Alfa elosulfāzes izvadīšana caur nierēm uzskatāma par maznozīmīgu ceļu. Vidējais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) palielinājās no 7,52 minūtēm 0. nedēļā līdz 35,9 minūtēm 22. nedēļā. Vīriešu un sieviešu dzimuma pacientiem bija salīdzināms alfa elosulfāzes klīrenss, un 22. nedēļā tam nebija tendences mainīties atkarībā no vecuma vai ķermeņa masas. Tika novērtēta antivielu ietekmi uz alfa elosulfāzes farmakokinētiku. Neizpaudās saistība starp kopējo antivielu tītru un elosulfāzes klīrensu. Taču pacientiem ar pozitīvām neitralizējošu antivielu reakcijām bija samazinātas kopējā klīrensa (CL)

vērtības un pagarināts $t_{1/2}$. Neskatoties uz izmaiņām farmakokinētikas profilā, neitralizējošo antivielu klātbūtne neietekmēja farmakodinamiku, efektivitāti vai drošumu ar alfa elosulfāzi ārstētiem pacientiem. Pēc iknedēļas devām nenovēroja alfa elosulfāzes uzkrāšanos plazmā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, novērtējot centrālo nervu sistēmu, elpošanas un sirds un asinsvadu sistēmas, vienas devas un atkārtotu devu toksicitāti žurkām un pērtiķiem, vai uz fertilitāti un embrija un augļa attīstību žurkām vai trušiem, neliecina par īpašu risku cilvēkam. Perinatālās un postnatālās attīstības pētījumus ar žurkām traucē turpmākā difenhidramīna (DPH) ievadīšana, un tāpēc tiem ir ierobežota nozīme.

Nav veikti ilgstoši pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu alfa elosulfāzes iespējamo kancerogenitāti, vai pētījumi, lai novērtētu iespējamo mutagenitāti. Reproduktivitātes pētījumi veikti žurkām ar devām, kas līdz 10 reizēm pārsniedz cilvēku devu, un tajos nav atklājušies pierādījumi par vājinātu fertilitāti vai reproduktīvo veikspēju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija acetāts, trihidrāts
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Arginīna hidrohlorīds
Sorbīts (E420)
Polisorbāts 20
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc atšķaidīšanas

Ir pierādīta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanā līdz 24 stundām 2°C - 8°C temperatūrā un turpmākajās 24 stundās 23°C - 27°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskās drošības viedokļa atšķaidītais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku lietošanā un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C - 8°C temperatūrā un līdz 24 stundām 23°C - 27°C temperatūrā ievadīšanas laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Bezkrāsains stikla flakons (I klase) ar butilgumijas aizbāzni un noņemamu aptverošu noslēdzēju (alumīnija) ar plastmasas vāciņu.

Iepakojuma lielums: 1 flakons

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Viens Vimizim flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Vimizim ir jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijai, lietojot aseptisku paņēmieni. Atšķaidīto šķīdumu ievada pacientiem, lietojot infūzijas komplektu. Var lietot infūzijas komplektu, kas aprīkots ar 0,2 µm filtru līnijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Vimizim infūzijas sagatavošana

Jālieto aseptisks paņēmieni.

Vimizim pirms ievadīšanas ir jāatšķaida.

Atšķaidāmo flakonu skaita pamatā ir katra pacienta ķermeņa masa. Ieteicamā deva ir 2 mg/kg.

1. Atšķaidāmo flakonu skaitu, pamatojoties uz katra pacienta svaru un ieteicamo devu 2 mg/kg, nosaka, izmantojot turpmāko aprēķinu:
 - Pacienta ķermeņa masa (kg), reizināta ar 2 (mg/kg) = pacienta deva (mg)
 - Pacienta deva (mg), dalīta ar 1 (mg/ml Vimizim koncentrātu) = kopējais Vimizim ml skaits
 - Kopējais Vimizim daudzums (ml), dalīts ar 5 ml flakonā = kopējais flakonu skaits
2. Aprēķināto kopējo flakonu skaitu noapaļo līdz nākošajam veselajam flakonu skaitam. Atbilstošo flakonu skaitu izņem no ledusskapja. Flakonus nesildiet vai nelieciet mikroviļņu krāsnī. Nekratiet flakonus.
3. Sagādājiet infūzijas maisu, kas satur nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām, piemērotu intravenozai ievadīšanai. Kopējo infūzijas tilpumu nosaka pacienta ķermeņa masa.
 - Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 25 kg, jāsaņem kopējais tilpums 100 ml.
 - Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 25 kg vai lielāka, jāsaņem kopējais tilpums 250 ml.
4. Pirms Vimizim paņemšanas no flakona, katru flakonu vizuāli pārbauda uz daļiņu klātbūtni un krāsas izmaiņām. Tā kā šis ir proteīna šķīdums, var būt saskatāma viegla flokulācija (plāni caurspīdīgi pavedieni). Vimizim šķīdumam ir jābūt dzidram līdz nedaudz opalescējošam un bezkrāsainam līdz bāli dzeltenam. Nelietojiet, ja šķīduma krāsa ir mainījusies vai tajā ir daļiņas.
5. Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma infūzijām, kas jāizsūc un jāpievieno no infūzijas maisa, tilpums ir vienāds ar pievienojamā Vimizim koncentrāta tilpumu.
6. Aprēķināto Vimizim tilpumu no atbilstošā flakonu skaita izsūc lēni, piesardzīgi, lai izvairītos no pārmērīgas sakratīšanas.
7. Vimizim pievieno infūzijas maisam lēni, uzmanīgi, lai izvairītos no sakratīšanas.
8. Infūzijas maisu lēni pagroza, lai nodrošinātu pareizu Vimizim sadalījumu. Nekratiet šķīdumu.
9. Atšķaidīto šķīdumu ievada pacientiem, izmantojot infūzijas komplektu. Var izmantot infūzijas komplektu, kas aprīkots ar 0,2 µm filtru līnijā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/914/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 28. aprīlis.
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Pirms izlaišanas tirdzniecībā katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam RAĪ jāvienojas ar nacionālās kompetentās iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu. Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jānodrošina, lai izlaišanas laikā visi veselības aprūpes speciālisti, kam paredzēts izmantot un/vai izrakstīt Vimizim, būtu saņēmuši Izglītojošo paketi.

Izglītojošajai paketei jāietver sekojošais:

- Produkta raksturojuma kopsavilkums un Pacienta informācijas buklets
- Izglītojošais materiāls veselības aprūpes speciālistiem

Izglītojošais materiāls veselības aprūpes speciālistiem ir soli pa solim izskaidrotas dozēšanas un ievadīšanas rokasgrāmata, kas ietver informāciju par šādiem galvenajiem elementiem:

- devas un infūzijas tilpuma aprēķināšana
- infūzijas ātruma aprēķināšana
- anafilakses un smagu alerģisku reakciju risks un pasākumi tā minimizēšanai:
 - visiem pacientiem jāsaņem antihistamīni ar vai bez antipirētiskajiem līdzekļiem 30–60 minūtes
 - pirms infūzijas sākšanas
 - ievadot VIMIZIM® jābūt uzreiz pieejamam atbilstošam medicīniskam atbalstam
 - nepieciešamība uzreiz pārtraukt infūziju un uzsākt atbilstošu medicīnisku ārstēšanu, ja parādās šādas reakcijas

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Jāizveido MPS IVA slimības reģistrs, lai novērtētu alfa elosulfāzes drošumu un iedarbību ilgtermiņā.	Pētījuma noslēguma ziņojuma iesniegšana: 2025. gada marts

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vimizim 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
elosulfase alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 5 mg alfa elosulfāzes 5 ml šķīduma (1 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrijs acetāta trihidrāts;
Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts;
Arginīna hidrohlorīds;
Sorbīts (E420);
Polisorbāts 20;
Ūdens injekcijām;
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons
5 mg/5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenoza lietošana pēc atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/914/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

5 ml FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-)

Vimizim 1 mg/ml sterils koncentrāts
elosulfase alfa
i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 mg/5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Vimizim 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai elosulfase alfa

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vimizim un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vimizim lietošanas
3. Kā lietot Vimizim
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vimizim
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vimizim un kādam nolūkam to lieto

Vimizim satur enzīmu, ko sauc par alfa elosulfāzi, kas pieder zāļu grupai, kuras pazīstamas kā enzīma aizvietošanas zāles. Tās lieto, lai ārstētu pieaugušos un bērnus ar IVA tipa mukopolisaharidozi (MPS IVA slimība, ko sauc arī par Morquio A sindromu).

Cilvēkiem ar MPS IVA slimību ir N-acetilgalaktozamīn-6-sulfatāzes enzīma, kas ķermenī noārda īpašas vielas, tādas kā keratāna sulfātu, kas atrodams daudzos ķermeņa audos, ieskaitot skrimšļus un kaulus, nepietiekams līmenis vai arī tā nav vispār. Rezultātā šīs vielas ķermenī netiek noārdītas un pārstrādātas, kā tam būtu jānotiek. Tās uzkrājas audos, kas traucē normālai funkcionēšanai un izraisa MPS IVA simptomus, piemēram, grūtības staigāt, grūtības elpot, mazu augumu un dzirdes zudumu.

Kā Vimizim darbojas

Šīs zāles aizvieto dabīgo enzīmu N-acetilgalaktozamīn-6-sulfatāzi, kā trūkst MPS IVA pacientiem. Ir pierādīts, ka zāles uzlabo staigāšanu un samazina keratāna sulfāta līmeni ķermenī. Šīs zāles var uzlabot MPS IVA simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Vimizim lietošanas

Nelietojiet Vimizim šādos gadījumos

- ja Jums ir bijušas dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas uz alfa elosulfāzi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- ja Jūs ārstē ar Vimizim, Jums var rasties infūzijas reakcijas. Infūzijas reakcija ir jebkura blakusparādība, ieskaitot alerģiskas reakcijas, kas rodas infūzijas laikā vai dienu pēc infūzijas (skatīt 4. punktu). Ja Jums ir šāda reakcija, **Jums nekavējoties jāsaazinās ar savu ārstu.**
- Ja Jums ir alerģiska reakcija infūzijas laikā, Jūsu ārsts var palēnināt vai apturēt infūziju. Jūsu ārsts var arī dot Jums papildu zāles, lai pārvaldītu alerģiskas reakcijas (piemēram, antihistamīnus un/vai kortikosteroīdus).

- Ja Jums ir sāpes mugurā, roku vai kāju nejutība, vai nespējat kontrolēt urīna vai fēču izdalīšanos, **Jums nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu.** Šīs problēmas var būt slimības daļa, un tās var izraisīt spiedienu uz Jūsu muguras smadzenēm.

Citas zāles un Vimizim

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Vimizim nevajadzētu lietot grūtniecēm, ja tas nav absolūti nepieciešams. Nav zināms, vai Vimizim izdalās ar mātes pienu. Aprunājieties ar savu ārstu, ja Vimizim lietošanas ieguvumi ir lielāki nekā iespējamais risks Jūsu jaundzimušajam, barojot ar krūti. Nav zināms, vai Vimizim ietekmē cilvēka fertilitāti. Dzīvniekiem nenovēroja ietekmi uz fertilitāti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem pacientiem tika novērots reibonis Vimizim infūzijas laikā. Pastāstiet savam ārstam, ja jūtat reiboni pēc infūzijas, īpaši, pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, kur reibonis var būt bīstams.

Vimizim satur nātriju un sorbītu (E420)

Šīs zāles satur 8 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā 5 ml flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,4% ieteicamās nātrija dienasdevas pieaugušajiem.

Šīs zāles satur 100 mg sorbīta katrā 5 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 40 mg/kg. Sorbīts ir fruktozes avots. Ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir reta ģenētiskā slimība - iedzimta fruktozes nepanesība (IFN), Jūs (vai Jūsu bērns) nedrīkst lietot šīs zāles, ja tas nav apspriests ar ārstu. Pacient ar IFN organismā nevar sadalīt fruktozi, kas var izraisīt nopietnas blakusparādības. Pirms šo zāļu lietošanas Jums ir jāinformē ārsts, ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir IFN vai Jūsu bērns vairs nevar lietot saldus ēdienus vai dzērienus, jo tie izraisa sliktu dūšu, vemšanu vai citas nepatīkamas sajūtas kā vēdera pūšanos, kuņģa spazmas vai caureju.

3. Kā lietot Vimizim

Jūsu ārsts vai medmāsa Jums ievadīs Vimizim ar infūziju vēnā.

Pirms lietošanas šīs zāles ir jāatšķaida. Jūsu ārsts vai medmāsa pirms ārstēšanas Jums dos dažas zāles, lai mazinātu alerģiskas reakcijas, un var dot Jums arī zāles, lai palīdzētu kontrolēt drudzi.

Deva

Deva, ko Jūs saņemsiet, ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas. Ieteicamā deva pieaugušajiem un bērniem ir 2 mg uz 1 kg ķermeņa masas, ievadīta reizi nedēļā pa pilienam vēnā (intravenoza infūzija). Katra infūzija ilgs aptuveni 4 stundas. Ārstēšanu ar Vimizim drīkst sākt, cik agri vien iespējams, un tās paredzētas ilgtermiņa lietošanai.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības galvenokārt novēroja, kad pacientiem ievadīja zāles vai drīz pēc tam („infūzijas reakcijas”). Visnopietnākās blakusparādības bija smagas alerģiskas reakcijas (novēro retāk - var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem) un viegla līdz vidēji smaga vemšana (novēro ļoti bieži - var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem). Alerģisku reakciju simptomi ietver izsitumus, niezi vai nātreni uz ādas (novēroti bieži — var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem). **Ja Jūs novērojat jebkādas grūtības norīt, runāt, smagu elpas trūkumu vai sēkšanu, sejas vai lūpu pietūkumu, reiboni vai vāju pulsu; tie**

var norādīt uz smagas alergiskās reakcijas simptomiem, un Jums par to nekavējoties jāpastāsta savam ārstam. Ņemot vērā blakusparādību smagumu, Jūsu ārsts var palēnināt vai uz laiku pārtraukt infūziju un/vai var dot Jums papildu zāles, lai samazinātu smagu alergisku reakciju ietekmi (piemēram, antihistamīnus un/vai kortikosteroīdus) vai samazinātu drudzi (antipirētiķus).

Ļoti biežas blakusparādības ietver infūzijas reakciju simptomus, piemēram, galvassāpes, sliktu dūšu, drudzi, drebuļus un sāpes vēderā. Citas ļoti biežas nevēlamas blakusparādības bija caureja, sāpes mutē un rīklē, reibonis un apgrūtinātaelpošana.

Novērotās biežās blakusparādības bija muskuļu sāpes.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vimizim

Uzglabājiet šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc „Derīgs līdz”/„EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērti flakoni:

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet Vimizim, ja šķīdums ir izmainījies krāsu vai tas satur redzamas daļiņas.

Pēc atšķaidīšanas:

Līdzko zāles ir atšķaidītas, tās ir jāizlieto nekavējoties. Ja neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku lietošanā un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C – 8°C temperatūrā un un pēc tam līdz 24 stundām 23°C – 27°C temperatūrā ievadīšanas laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vimizim satur

- Aktīvā viela ir alfa elosulfāze. Katrs ml koncentrāta satur 1 mg alfa elosulfāzes. Katrs 5 ml flakons satur 5 mg alfa elosulfāzes.
- Citas sastāvdaļas ir: nātrija acetāta trihidrāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, arginīna hidrohlorīds, sorbīts, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktā „Vimizim satur nātriju un sorbītu (E420)”).

Vimizim ārējais izskats un iepakojums

Vimizim tiek piegādāts kā koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts). Dzidrajam līdz viegli opalescējošam un bezkrāsainajam līdz bāli dzeltenajam koncentrātam ir jābūt bez redzamām daļiņām.

Iepakojuma lielums: viens 5 ml flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

<----->

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Vimizim nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vienā infūzijā, izņemot tās, kas minētas turpmāk.

Viens Vimizim flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Vimizim ir jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijai, lietojot aseptisku paņēmienu. Atšķaidītais Vimizim šķīdums jāievada pacientiem, izmantojot infūzijas komplektu. Var izmantot infūzijas komplektu, kas aprīkots ar 0,2 μm filtru līnijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Vimizim infūzijas sagatavošana (Lietojiet aseptisku paņēmienu)

1. No pacienta ķermeņa masas atkarīgais flakonu skaits iepriekš jānosaka un jāizņem no ledusskapja, lai ļautu tiem sasniegt 23°C - 27°C temperatūru. Nesildiet un nekarsējiet flakonus mikroviļņu krāsnī. Ieteicamā deva ir 2 mg uz 1 kg ķermeņa masas, ievadīta reizi nedēļā pa pilienam vēnā (ar intravenozu infūziju). Katra infūzija ilgs aptuveni 4 stundas.
 - Pacienta ķermeņa masa (kg), reizināta ar 2 (mg/kg) = pacienta deva (mg)
 - Pacienta deva (mg), dalīta ar 1 (mg/ml Vimizim koncentrātu) = kopējais Vimizim ml skaits
 - Kopējais Vimizim daudzums (ml), dalīts ar 5 ml flakonā = kopējais flakonu skaits
2. Aprēķināto kopējo flakonu skaitu noapaļo līdz nākošajam veselajam flakonu skaitam.
3. Sagādājiet infūzijas maisu, kas satur nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām, piemērotu intravenozai ievadīšanai. Kopējo infūzijas tilpumu nosaka pacienta ķermeņa masa.
 - Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 25 kg, jāsaņem kopējais tilpums 100 ml.
 - Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 25 kg vai lielāka, jāsaņem kopējais tilpums 250 ml.
4. Pirms atšķaidīšanas katrā flakonā ir jāpārbauda daļiņu klātbūtne un krāsas izmaiņas. Dzidrajam līdz viegli opalescējošam un bezkrāsainajam līdz bāli dzeltenajam šķīdumam ir jābūt bez redzamām daļiņām. Nekratiet flakonus.

5. Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām tilpums, kas jāatvelk un jāizlej no 100 ml vai 250 ml infūzijas maisa, ir vienāds ar kopējo pievienojamā Vimizim tilpumu.
6. Aprēķināto Vimizim tilpumu no atbilstošā flakonu skaita izsūc lēni, piesardzīgi, lai izvairītos no pārmērīgas sakratīšanas.
7. Vimizim tilpums lēni jāpievieno pie nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma infūzijai.

Kad atšķaidīts ar 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma infūzijai, sākotnējais ātrums būs 3 ml/h. Infūzijas ātrumu var palielināt ik pēc 15 minūtēm šādi: vispirms palieliniet ātrumu līdz 6 ml/h, tad palieliniet ātrumu ar soli 6 ml/h ik pēc 15 minūtēm, līdz tiek sasniegts maksimālais ātrums 36 ml/h.

Kad atšķaidīts ar 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma infūzijai, sākotnējais ātrums būs 6 ml/h. Infūzijas ātrumu var palielināt ik pēc 15 minūtēm šādi: vispirms palieliniet ātrumu līdz 12 ml/h, tad palieliniet ātrumu ar soli 12 ml/h ik pēc 15 minūtēm, līdz tiek sasniegts maksimālais ātrums 72 ml/h.

Pacienta ķermeņa masa (kg)	Kopējais infūzijas tilpums (ml)	1. darbība. Sākotnējais infūzijas ātrums no 0 līdz 15 minūtēm (ml/h).	2. darbība. 15-30 minūtes (ml/h)	3. darbība. 30-45 minūtes (ml/h)	4. darbība. 45-60 minūtes (ml/h)	5. darbība. 60-75 minūtes (ml/h)	6. darbība. 75-90 minūtes (ml/h)	7. darbība. 90+ minūtes (ml/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

Infūzijas ātrumu var palielināt atkarībā no pacienta panesības.

8. Pirms infūzijas atšķaidītais šķīdums ir saudzīgi jāsamaisa.
9. Pirms lietošanas atšķaidītajam šķīdumam ir vizuāli jāpārbauda daļiņu klātbūtne. Nelietojiet, ja šķīduma krāsa ir mainījusies vai šķīdumā ir daļiņas
10. Atšķaidītais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku lietošanā un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C - 8°C temperatūrā un pēc tam līdz 24 stundām 23°C - 27°C temperatūrā ievadīšanas laikā.