

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vimizim 1 mg/ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' soluzzjoni fih 1 mg elosulfase alfa*. Kull kunjett ta' 5 ml fih 5 mg elosulfase alfa.

*Elosulfase alfa huwa għamla rikombinanti ta' N-acetylgalactosamine-6-sulfatase uman (rhGALNS) uman u huwa prodott minn kultura ċellulari mill-Ovarji tal-Ħemster Ċiniz b'teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Eċċipjenti b'effett maġħruf:

Kull kunjett ta' 5 ml fih 8 mg sodium u 100 mg sorbitol (E420).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (koncentrat sterili).
Soluzzjoni ċara għal daqsxejn opalexxenti u mingħajr kulur sa f'it safranija.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Vimizim huwa indikat għall-kura ta' mukopolisakkaridjosi, tip IVA (Sindromu ta' Morquio A, MPS IVA) f'pazjenti ta' kull età.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jkun taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fil-ġestjoni ta' pazjenti b'MPS IVA jew mard metaboliku ieħor li jintiret. L-ghoti ta' Vimizim għandu jsir minn professjonista fil-qasam tal-kura tas-saħħa mħarreġ b'mod xieraq bil-kapaċità li jiġġestixxi emergenzi mediċi. Amministrazzjoni d-dar tista' tiġi kkunsidrata taħt is-superviżjoni ta' professjonist fil-kura tas-saħħa imħarreġ kif xieraq għal pazjenti li qed jittolleraw l-infużjonijiet tagħhom tajjeb.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' elosulfase alfa hi ta' 2 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgħa. Il-volum totali tal-infużjoni għandu jingħata fuq madwar 4 sigħat (ara Tabella 1).

Minħabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi b'elosulfase alfa, pazjenti m'għandhomx jirċievu antihistamini bi jew mingħajr mediċini kontra d-deni minn 30 sa 60 minuta qabel il-bidu tal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Vimizim f'pazjenti akbar minn 65 sena ma ġewx determinati s'issa u l-ebda programm ta' trattament alternattiv ma huwa rakkomandat f'dawn il-pazjenti. Mhux maghruf jekk pazjenti anzjani jirrispondux b'mod differenti minn pazjenti iżgħar.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-pożoloġija tal-popolazzjoni pedjatrika hi l-istess bhal dik fl-adulti. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjoni 4.8 u sezzjoni 5.1

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal infużjoni ġol-vina biss.

Pazjenti li jiżnu inqas minn 25 kg għandhom jirċievu volum totali ta' 100 ml. Meta jiġi dilwit f'100 ml, ir-rata ta' infużjoni inizjali għandha tkun 3 ml/hr. Ir-rata tal-infużjoni għandha tiżdied skont kif tiġi ttollerata, kull 15-il minuta kif ġej: l-ewwel zid ir-rata għal 6 ml/hr, imbagħad zid ir-rata kull 15-il minuta b'zieda ta' 6 ml/hr sakemm tintlaħaq rata massima ta' 36 ml/hr.

Pazjenti li jiżnu 25 kg jew aktar għandhom jirċievu volum totali ta' 250 ml. Meta jiġi dilwit f'250 ml, ir-rata ta' infużjoni inizjali għandha tkun 6 ml/hr. Ir-rata tal-infużjoni għandha tiżdied skont kif tiġi ttollerata, kull 15-il minuta kif ġej: l-ewwel zid ir-rata għal 12 ml/hr, imbagħad zid ir-rata kull 15-il minuta b'zieda ta' 12 ml/hr sakemm tintlaħaq rata massima ta' 72 ml/hr.

Tabella 1: Volumi u rati ta' infużjoni rakkomandati*

Piż tal-pazjent (kg)	Volum ta' infużjoni totali (ml)	Pass 1 Rata ta' infużjoni inizjali 0-15-il minuta (ml/hr)	Pass 2 15-30 minuta (ml/hr)	Pass 3 30-45 minuta (ml/hr)	Pass 4 45-60 minuta (ml/hr)	Pass 5 60-75 minuta (ml/hr)	Pass 6 75-90 minuta (ml/hr)	Pass 7 90 minuta u aktar (ml/hr)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

* Ir-rata ta' infużjoni tista' tiżdied skont kif jiġi ttollerat mill-pazjent.

Għal struzzjonijiet fuq il-dilwazzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja (reazzjoni anafilattika) għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Anafilassi u reazzjonijiet allergiċi severi

Anafilassi u reazzjonijiet allergiċi severi ġew irrapportati fi studji kliniċi. Għalhekk, appoġġ mediku xieraq għandu jkun disponibbli fil-pront meta jingħata elosulfase alfa. Jekk dawn ir-reazzjonijiet isehħu, waqqaf minnufih l-infużjoni u ibda trattament mediku xieraq. Għandhom jiġu segwiti l-istandards mediċi attwali għal trattament ta' emergenza. Għal pazjenti li esperjenzaw reazzjonijiet allergiċi waqt l-infużjoni, għandha tiġi eżerċitata l-kawtela mal-għoti mill-ġdid.

Reazzjonijiet ta' infużjoni

Reazzjonijiet ta' infużjoni (RI) kienu l-aktar reazzjonijiet avversi komuni osservati fl-istudji kliniċi. RI jistgħu jinkludu reazzjonijiet allergiċi. Il-pazjenti għandhom jirċievu antihistamini bi jew mingħajr mediċini kontra d-deni qabel l-infużjoni (ara sezzjoni 4.2) Il-ġestjoni ta' RI għandha tkun ibbażata fuq is-severità tar-reazzjoni u tinkludi l-ġhoti aktar bil-mod jew waqfien temporanju tal-infużjoni u/jew l-ġhoti ta' antihistamini, mediċini kontra d-deni u/jew kortikosteroidi oħrajn. Jekk isehħu RI severi, waqqaf minnufih l-infużjoni u ibda kura medika xierqa. L-ġhoti mill-ġdid wara reazzjoni severa għandha ssir b'kawtela u b'sorveljanza mill-qrib mit-tabib kuranti.

Kompressjoni tal-korda spinali/ċervikali

Fi studji kliniċi, kompressjoni tal-korda spinali/ċervikali (SCC - spinal/cervical cord) kienet osservata kemm f'pazjenti li kienu qed jirċievu Vimizim kif ukoll f'pazjenti li kienu qed jirċievu placebo. Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati għal sinjali u sintomi ta' SCC (li jinkludu uġiġh fid-dahar, paralizi tad-dirgħajn jew riġlejn taħt il-livell ta' kompressjoni, inkontinenza urinari u tal-ippurgar) u għandhom jingħataw kura klinika.

Dieta b'teħid limitat ta' sodju

Dan il-prodott mediċinali fih 8 mg sodju f'kull kunjett, ekwivalenti għal 0.4% tal-konsum massimu rakkomandat ta' kuljum mill-WHO (*World Health Organisation*) ta' 2 g sodju għal adult, u jingħata f'soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride għall-infużjoni (ara sezzjoni 6.6).

Sorbitol (E420)

Dan il-prodott mediċinali fih 100 mg sorbitol f'kull kunjett li huwa ekwivalenti għal 40 mg/kg. Pazjenti b'intolleranza ereditarja għall-fructose (HFI, *hereditary fructose intolerance*) ma jridux jingħataw dan il-prodott mediċinali hlief jekk ikun strettament meħtieġ.

Trabi u tfal zġġar (li jkollhom taħt sentejn) jistgħu jkunu għadhom ma ġewx iddijanostikati b'intolleranza ereditarja għall-fructose (HFI). Prodotti mediċinali li jkun fihom sorbitol/fructose li jingħata ġol-vina jistgħu jkunu ta' periklu għall-hajja. Il-benefiċċju tat-ttrattament għat-tifel/tifla meta mqabbel mar-riskji assoċjati għandu jkun iħvalutat b'mod shiħ qabel ma jinbeda t-ttrattament.

Għandha tittieħed storja medika ddettaljata fir-rigward tas-sintomi ta' HFI għal kull pazjent qabel ma jingħata dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

M'hemmx taġħrif dwar l-użu ta' Vimizim f'nisa tqal.

Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fir-rigward ta' tqala jew żvilupp embrijo-fetali (ara sezzjoni 5.3). Madanakollu, dawn l-istudji huma ta' użu limitat. Bħala miżura ta' prekawżjoni, huwa aħjar li Vimizim jiġi evitat waqt it-tqala, sakemm dan ma jkunx meħtieġ b'mod ċar.

Treddiġh

Tagħrif disponibbli relatat mar-riproduzzjoni fl-animali wera l-eliminazzjoni ta' elosulfase alfa fil-ħalib. Mhux magħruf jekk elosulfase alfa jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, iżda esponiment sistemiku permezz tal-ħalib tas-sider mhux mistenni. Minħabba nuqqas ta' taġħrif dwar l-

użu fuq il-bniedem, Vimizim għandu jingħata biss lil nisa li jkunu qed iredgħu jekk il-benefiċċju potenzjali jitqies li jisboq ir-riskju potenzjali għat-tarbija.

Fertilità

L-ebda indeboliment relatat mal-fertilità ma ġie osservat fi studji mhux kliniċi (ara sezzjoni 5.3) b'elosulfase alfa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Vimizim għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ġie rapportat sturdament bħala reazzjoni assoċjata mal-infuzjoni, li jista' jaffettwa l-hila biex issuq u thaddem magni fil-jum tal-infuzjoni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-istima tar-reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq l-esponiment ta' 176 pazjent b'MPS IVA li l-età tagħhom tvarja minn 5 sa 57 sena għal 2 mg/kg elosulfase alfa darba fil-ġimgħa (n=58), 2 mg/kg elosulfase alfa ġimgħa iva u ġimgħa le (n=59), jew placebo (n=59) fi studju każwali, double-blind u kkontrollat bi placebo.

Il-maġġoranza ta' reazzjonijiet avversi fl-istudji kliniċi kienu RI, li huma mfissra bħala reazzjonijiet li jseħħu wara l-bidu tal-infuzjoni sa tmiem il-jum ta' wara l-infuzjoni. RI serji kienu osservati fl-istudji kliniċi u kienu jinkludu anafilassi, sensittività eċċessiva u rimettar. L-aktar sintomi komuni ta' RI (li seħħew f'≥ 10% tal-pazjenti kkurati b'Vimizim u ≥ 5% aktar meta mqabbla ma' placebo) kienu uġiġh ta' ras, tqalligh, remettar, deni, tertir u uġiġh addominali. L-RI kienu ġeneralment ħfief jew moderati, u l-frekwenza kienet oghla matul l-ewwel 12-il xahar ta' kura u kellhom it-tendenza li jseħħu inqas ta' spiss maż-żmien.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

It-tagħrif f' Tabella 2 hawn isfel jiddeskrivi reazzjonijiet avversi minn studji kliniċi f' pazjenti trattati b'Vimizim.

Il-frekwenzi huma mfissra bħala: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000), rari ħafna (< 1/10,000); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). Fi ħdan kull ragruppament ta' frekwenzi, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f' ordni fejn fiha, l-aktar reazzjonijiet serji jiġu l-ewwel.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi f' pazjenti kkurati b'Vimizim

MedDRA Sistema tal-klassifika tal-organi	MedDRA Terminu ppreferut	Frekwenza
Disturbi fis-sistema immuni	Anafilassi	Mhux komuni
	Sensittività eċċessiva	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras	Komuni ħafna
	Sturdament	Komuni ħafna
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Dispnea	Komuni ħafna
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea, rimettar, uġiġh orofaringeali, uġiġh fuq in-naha ta' fuq taż-żaq, uġiġh addominali, tqalligh	Komuni ħafna
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mijaġġja	Komuni
	Tertir	Komuni ħafna

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni	Komuni hafna
--------------------------------------------------------	------	--------------

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Immunogeniċità

Il-pazjenti kollha żviluppaw antikorpi għal elosulfase alfa fl-istudji kliniċi. Madwar 80% tal-pazjenti żviluppaw antikorpi newtalizzanti li kapaċi jimpedixxu elosulfase alfa milli jintrabat mar-riċettatur indipendenti mill-cation mannose-6-phosphatase. Titjib sostnut fil-miżuri ta' effikaċja u tnaqqis fil-keratan sulphate (KS) fl-awrina maż-żmien kienu osservati fl-istudji, minkejja l-preżenza ta' antikorpi kontra elosulfase alfa. Ma nstabet l-ebda korrelazzjoni bejn titers ta' antikorpi oġhla jew pożittività ta' antikorpi newtralizzanti u tnaqqis fil-kejl tal-effikaċja jew okkorrenzi ta' anafilassi jew reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva oħrajn. Ġew osservati antikorpi IgE kontra elosulfase f' $\leq 10\%$ tal-pazjenti kkurati u dawn ma kinux konsistentament relatati ma' anafilassi jew ma' reazzjonijiet oħra ta' sensitività eċċessiva u/jew irtirar mill-kura.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti b'età ta' < 5 snin, il-profil tas-sigurtà globali ta' Vimizim f' doża ta' 2 mg/kg/ġimġha kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà ta' Vimizim osservat fi tfal akbar.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fl-istudji kliniċi, ġew esplorati dozi ta' elosulfase alfa sa 4 mg/kg fil-ġimġha u ma ġie identifikat l-ebda sinjal jew sintomu speċifiku wara d-dozi l-ġholjin. Ma ġiet osservata ebda differenza fil-profil tas-sigurtà. Għall-ġestjoni tar-reazzjonijiet avversi, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti tal-passaġġ alimentari u tal-metaboliżmu oħrajn, enzimi.
Kodiċi ATC: A16AB12.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mukopolisakkaridosi tikkonsisti minn grupp ta' disturbi marbuta mal-ħażna lisosomali ikkaġunati min-nuqqas ta' enzimi lisosomali meħtieġa għall-kataboliżmu ta' glycosaminoglycans (GAG). MPS IVA hu kkaratterizzat min-nuqqas ta' tnaqqis xieraq fl-attività ta' N-acetylgalactosamine-6-sulfatase. In-nuqqas ta' attività ta' sulfatase jirriżulta fl-akkumulazzjoni ta' substrati ta' GAG, KS u chondroitin 6 sulphate (C6S), fil-kompartiment lisosomali ta' ċelluli fil-ġisem kollu. L-akkumulazzjoni twassal għal disfunzjoni mifruxa fiċ-ċelluli, tessuti u l-organi. Elosulfase alfa huwa maħsub biex jipprovdi l-enzima esoġena N-acetylgalactosamine-6-sulfatase li tittiehed ġol-lisosomi u biex jiżded il-kataboliżmu tal-GAGs, KS u C6S. It-tehid ta' ċelluli ġo lisosomi jsir permezz ta' riċettaturi li huma indipendenti mill-katajin ta' mannose-6-phosphate li jwassal għal attività ristorata ta' GALNS u t-tneħħija ta' KS u C6S.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studji kliniċi li saru b'Vimizim ivvalutaw l-impatt tal-kura fuq il-manifestazzjonijiet ta' MPS IVA f'oqsma varji li jinkludu l-felhan, il-funzjoni respiratorja, veloċità tal-iżvilupp, u l-mobilità, kif ukoll il-KS fl-urina.

B'kollox ġew irregistrati 235 pazjent b'MPS IVA u dawn ġew esposti għal Vimizim f'sitt studji kliniċi.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Vimizim ġew ivvalutati fi studju kliniku każwali ta' Fażi 3, li kien double-blind u kkontrollat bi placebo b'176 pazjent b'MPS IVA, b'etajiet li jvarjaw minn 5 snin sa 57 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti pprezentati kienu ta' statura baxxa, felhan indebolit, u b'sintomi muskolu-skelettriċi. Pazjenti li setghu jimxu aktar minn 30 metru (m) imma inqas minn 325 m f'Test tal-Mixi fuq 6 Minuti (6MWT-6 minute walk test) bħala linja bażi ġew reġistrati fl-istudju.

Il-pazjenti rċewew elosulfase alfa 2 mg/kg kull ġimgħa (n=58) jew 2 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le (n=59), jew placebo (n=59) għal total ta' 24 ġimgħa. Il-pazjenti kollha ġew ikkurati b'antihistamini qabel kull infużjoni. L-ewwel punt ta' riferiment kien il-tibdil mil-linja bażi fid-distanza tat-Test tal-Mixi fuq 6 minuti meta mqabbel mal-placebo f'Ġimgħa 24. It-punti ta' riferiment sekondarji kienu it-tibdil mil-linja bażi fit-test ta' tluġh tat-taraġ fi 3 minuti (3 MSCT - 3 Minute Stair Climb Test) u l-livelli ta' KS fl-awrina f'Ġimgħa 24. Sussegwentement, total ta' 173 pazjent ġew irregistrati fl-istudju ta' estensjoni li fih il-pazjenti rċewew 2 mg/kg ta' elosulfase alfa kull ġimgħa jew 2 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le, u mbagħad kollha inqelbu għal fuq 2 mg/kg kull ġimgħa skont id-disponibilità tar-riżultati ta' Ġimgħa 24.

Il-punti ta' riferiment prinċipali u sekondarji ġew ivvalutati f'Ġimgħa 24 (ara Tabella 3). L-effett modellat tal-kura fid-distanza koperta bil-mixi f'6 minuti, meta mqabbel mal-placebo, kien ta' 22.5 m (CI₉₅, 4.0, 40.9; p=0.0174) għall-programm ta' kura ta' 2 mg/kg fil-ġimgħa. L-effett modellat tal-kura fit-tluġh tat-taraġ kull minuta, meta mqabbel mal-placebo, kien ta' 1.1 taraġ/minuta (CI₉₅, -2.1, 4.4; p=0.4935) għall-programm ta' kura ta' 2 mg/kg fil-ġimgħa. L-effett modellat tal-kura għall-bidla percentwali tal-KS fl-awrina, meta mqabbla ma' placebo, kienet -40.7 % (CI₉₅, -49.0, -32.4; p<0.0001) għall-programm ta' kura b'2 mg/kg fil-ġimgħa. Id-differenza kienet l-aktar bejn il-grupp tal-placebo u l-grupp tal-kura fil-ġimgħa għal kull punt ta' riferiment. Ir-riżultati mill-programm ta' kura ta' ġimgħa iva u ġimgħa le għad-distanza koperta bil-mixi f'6 minuti jew it-tluġh ta' taraġ f'kull minuta kienu komparabbli mal-placebo.

Tabella 3: Riżultati mill-istudju kliniku kkontrollat bi placebo f'2 mg kull kg kull ġimgħa

	Vimizim			Placebo			Vimizim vs. placebo
	Linja Bażi ta' Riferiment	Ġimgħa 24	Bidla	Linja Bażi ta' Riferiment	Ġimgħa 24	Bidla	Differenza fil-bidliet
N	58	57*	57	59	59	59	
Test tal-mixi f'6 minuti (metri)							
Medja ± 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)
	Medja bbażata fuq il-Mudell* (95%CI) valur p						
Test ta' tluġh ta' taraġ fi 3 minuti (taraġ/minuta)							

Medja ± 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)
Medja bbażata fuq il-mudell[‡] (95%CI) valur p							

* Pazjent wiehed fil-grupp Vimizim ma baqax jiehu sehem wara infużjoni waħda.

[‡]Medja bbażata fuq mudell ta' Vimizim meta mqabbel ma' placebo, aġġustata għal-linja bażi

Minbarra l-istudji ta' estensjoni, pazjenti li kienu qed jirċievu elosulfase alfa 2 mg/kg kull ġimgħa, urew li żammew it-titjib inizjali fil-felhan u fit-tnaqqis sostnut fil-KS fl-awrina sa 156 ġimgħa.

Popolazzjoni pedjatrika

Huwa importanti li l-kura tinbeda kemm jista' jkun malajr.

Il-maġġoranza tal-pazjenti li rċewew Vimizim waqt l-istudji kliniċi kienu fil-medda ta' etajiet pedjatriċi u adolexxenti (5 sa 17-il sena). Fi studju open-label, 15-il pazjent pedjatriku b'MPS IVA b'età inqas minn 5 snin (9 xhur sa <5 snin) irċewew 2 mg/kg ta' Vimizim darba fil-ġimgħa għal 52 ġimgħa. Il-pazjenti komplew studju ta' osservazzjoni ta' follow-up fuq perijodu twil għal mill-inqas 52 ġimgħa oħra, għal għadd totali ta' 104 ġimgħa. Riżultati ta' sigurtà u farmakodinamiċi f'dawn il-pazjenti huma konsistenti mar-riżultati osservati fl-ewwel 52 ġimgħa (ara sezzjoni 4.8). Il-punteġġ z tat-tul normalizzat medju fil-linja bażi (±SD) kien -1.6 (±1.61). Wara l-ewwel 52 ġimgħa ta' trattament il-punteġġ z tat-tul normalizzat kien -1.9 (±1.62). Il-punteġġ z tat-tul normalizzat medju (±SD) f'Ġimgħa 104 kien -3.1 (±1.13).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b' Vimizim f'wiehed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika f'MPS IVA. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-parametri farmakokinetiċi ta' elosulfase alfa ġew evalwati fi 23 pazjent b'MPS IVA li rċewew infużjonijiet ta' 2 mg/kg elosulfase alfa ġol-vina kull ġimgħa fuq madwar 4 sigħat għal 22 ġimgħa u l-parametri ta' Ġimgħa 0 u ta' Ġimgħa 22 tqabblu ma' xulxin. F'ġimgħa 22, l-AUC_{0-t} u C_{max} medji żdiedu b'181% u 192%, rispettivament, meta mqabbla ma' Ġimgħa 0.

Tabella 4: Tagħrif farmakokinetiku

Parametru farmakokinetiku	Ġimgħa 0 Medja (SD)	Ġimgħa 22 Medja (SD)
AUC _{0-t} , minuta • µg/ml*	238 (100)	577 (416)
C _{mass.} , µg/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 _{mass.} , minuta [¶]	172 (75.3)	202 (90.8)

* AUC_{0-t}, iż-żona taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma - hin minn zero sal-hin tal-aħħar konċentrazzjoni mkejla;

[†] C_{mass.}, il-konċentrazzjoni fil-plażma massima mkejla;

[‡] CL, tneħħija totali tal- elosulfase alfa wara l-għoti ġol-vina;

[§] t_{1/2}, eliminazzjoni tal-half-life;

[¶] T_{mass.}, il-hin minn zero sa konċentrazzjoni massima fil-plażma

Bijotrasformazzjoni

Elosulfase alfa huwa proteina u jkun mistenni li jiġi degradat metabolikament permezz ta' idrolisi tal-peptidi. Konsegwentement, funzjoni tal-fwied indebolita mhix mistennija taffettwa l-farmakokinetiċi ta' elosulfase alfa.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni renali ta' elosulfase hija meqjusa passagg' minuri għall-eliminazzjoni. Il-half-life medju ($t_{1/2}$) żdied minn 7.52 minuta f' Ġimgħa 0 sa 35.9 minuti sa Ġimgħa 22. Pazjenti rġiel u nisa kellhom eliminazzjoni komparabbli ta' elosulfase alfa, u l-eliminazzjoni ma kinitx dovuta għal xi tendenza ta' età jew piż f' Ġimgħa 22. Ġie vvalutat l-impatt ta' antikorpi fuq il-farmakokinetiċi ta' elosulfase alfa. Ma dehret ebda rabta bejn it-titer totali ta' antikorpi u l-eliminazzjoni ta' elosulfase. Madanakollu, pazjenti b'risponsi pożittivi minn antikorpi newtralizzanti naqqsu l-valuri totali ta' eliminazzjoni totali (CL) u tawwlu $t_{1/2}$. Minkejja l-alterazzjoni fil-profil farmakokinetiku, il-preżenza ta' antikorpi newtralizzanti ma affettwawx il-farmakodinamiċi, l-effikaċja, jew is-sigurtà tal-pazjenti li ġew ikkurati b'elosulfase alfa. L-ebda akkumulazzjoni ta' elosulfase alfa fil-plażma ma kien evidenti wara ġimgħa ta' dożaġġ.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika li jevalwa s-sistema nervuża ċentrali, sistemi respiratorji u kardjovaskulari, effett tossiku minn doża wahda u doži ripetuti fil-firien u xadini, jew fertilità u iżvilupp embrijofetali, fil-firien jew fniek, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. L-evalwazzjoni tal-istudju dwar l-iżvilupp qabel it-twelid u wara t-twelid fil-firien huwa mxekek minhabba l-għoti sussegwenti ta' DPH, u għalhekk huwa ta' rilevanza limitata.

Studji fuq perijodi ta' żmien twil fuq annimali li jevalwaw il-potenzjal karċinoġeniku jew studji li jevalwaw l-potenzjal mutaġeniku ma sarux b'elosulfase alfa. Studji dwar ir-riproduzzjoni saru fil-ġrieden f'doži li kienu sa 10 darbiet id-doża tal-bniedem u ma wrew l-ebda evidenza ta' fertilità jew rendiment riproduttiv indebolit.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium acetate, trihydrate
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Arginine hydrochloride
Sorbitol (E420)
Polysorbate 20
Ilma għal injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Wara d-dilwazzjoni

L-istabilità kimika u fizika waqt l-użu ntweriet għal massimu ta' 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C – 8°C segwita sa massimu 24 siegħa f'temperatura ta' 23°C – 27°C.

Mil-lat ta' sigurtà mikrobijoloġika, is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih, il-hinijiet tal-użu waqt il-ħażna u l-kundizzjonijiet tal-ħażna huma r-responsabilità tal-utent

u għalhekk m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f' temperatura ta' 2°C – 8°C segwiti sa 24 siegħa f' temperatura ta' 23°C – 27°C waqt l-għoti.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friza.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta'dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ ċar (Tip I) b'tapp tal-lastku tal-butyl u sigill ippjegat (aluminju) li jinqala b'saba' b'għatu tal-plastik.

Daqsijiet tal-pakkett: 1 kunjett.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Kull kunjett ta' Vimizim huwa maħsub sabiex jintuża darba biss. Vimizim għandu jiġi dilwit b'soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9 %) sodium chloride għall-infużjoni permezz ta' teknika asettika. Is-soluzzjoni dilwita għandha tingħata lil pazjenti permezz ta' sett ta' infużjoni. Jista' jintuża sett ta' infużjoni mġhammar b'filtru fil-pajp ta' 0.2µm.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Preparazzjoni għall-infużjoni ta' Vimizim

Għandha tintuża teknika asettika.

Vimizim għandu jiġi dilwit qabel jingħata.

L-għadd ta' kunjetti li jridu jiġu dilwiti huwa bbażat fuq il-piż individwali tal-pazjent. Id-doża rakkomandata hija ta' 2 mg kull kg

1. L-għadd ta' kunjetti li jridu jiġu dilwiti huwa bbażat fuq il-piż individwali tal-pazjent u d-doża rakkomandata ta' 2 mg/kg għandha tiġi stabbilita permezz tal-kalkolazzjoni li ġejja.
 - Piż tal-pazjent (kg) immultiplikati bi 2 (mg/kg) = doża tal-pazjent (mg)
 - Doża tal-pazjent (mg) diviża b'1 (mg/ml konċentrat ta' Vimizim) = Għadd totali ta' ml ta' Vimizim.
 - Ammont totali (ml) ta' Vimizim diviż b'5 ml kull kunjett = Għadd totali ta' kunjetti.
2. L-għadd totali ta' kunjetti kkalkulati għandu jiġi mqarreb għall-eqreb kunjett shiħ li jmiss. L-għadd xieraq ta' kunjetti għandu jitneħħa mill-friġġ. Issaħħanx jew tqiegħedx il-kunjetti fil-mikrowajv. Thawwadx il-kunjetti.
3. Għandha tintuża borża tal-infużjoni li jkun fiha 9 mg/ml (0.9 %) ta' soluzzjoni ta' sodium chloride għall-infużjoni li tkun xierqa għall-għoti ġol-vina. Il-volum totali tal-infużjoni huwa stabbilit mill-piż tal-ġisem tal-pazjent.
 - Pazjenti li jiżnu inqas minn 25 kg jew inqas għandhom jirċievu volum totali ta' 100 ml.
 - Pazjenti li jiżnu 25 kg jew aktar għandhom jirċievu volum totali ta' 250 ml.
4. Qabel ma jingħbed Vimizim minn ġol-kunjett, kull kunjett għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur. Minhabba li din hi soluzzjoni ta' proteini, jista' jkun hemm flokkulazzjoni ħafifa (ikun hemm fibri trasluċidi). Is-soluzzjoni ta' Vimizim għandha tkun ċara għal ftit opalexenti u mingħajr kulur sa safranija ċara. Tużax jekk is-soluzzjoni tibdel il-kulur jew jekk ikun hemm frak fis-soluzzjoni.

5. Għandu jitneħħa volum ta' 9 mg/ml (0.9 %) soluzzjoni ta' sodium chloride għall-infużjoni minn ġol-borża tal-infużjoni, li hu ugwali għall-volum ta' konċentrat ta' Vimizim li jrid jiġi magħdud.
6. Il-volum ikkalkulat ta' Vimizim mill-għadd xieraq ta' kunjetti jitneħħa bil-mod b'attenzjoni sabiex tiġi evitata aġitazzjoni eċċessiva.
7. Vimizim jiġi miżjud bil-mod għal ġol-borża b'attenzjoni sabiex tiġi evitata aġitazzjoni.
8. Il-borża tal-infużjoni għandha tiġi mdawwra bil-mod sabiex jiġi żgurat li jkun hemm distribuzzjoni xierqa ta' Vimizim. Thawwadx is-soluzzjoni.
9. Is-soluzzjoni dilwita għandha tingħata lil pazjenti permezz ta' sett ta' infużjoni. Jista' jintuża sett ta' infużjoni mghammar b'filtru ta' 0.2 µm fil-pajp.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/914/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' April 2014
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

XX/SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medikinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medikini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. **MANIFATTUR TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-
UŻU**
- C. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ**
- D. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU
SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork
L-Irlanda
P43 R298

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork
L-Irlanda
P43 R298

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jinghata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel fuq il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv mal-awtorità nazzjonali kompetenti. Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jiżgura li, mat-tnedija, il-Professjonisti fil-Kura tas-Saħħa kollha li huma mistennija li jużaw u/jew jippreskrivu Vimizim jiġu pprovduti b'Pakkett edukattiv.

Il-pakkett edukattiv għandu jkun fih dan li ġejj:

- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u Fuljett ta' Tagħrif għal Pazjent
- Materjal edukattiv għall-Professjonisti fil-Kura ta-Saħħa

Il-materjal edukattiv għall-Professjonisti fil-Kura tas-Saħħa għandu jkun gwida pass, pass għad-dożaġġ u l-ġhoti li tinkludi informazzjoni dwar l-elementi ewlenin li ġejjin:

- il-kalkolu tad-doża u tal-volum tal-infużjoni
- il-kalkolu tar-rata ta' infużjoni
- ir-riskju ta' anafilassi u ta' reazzjonijiet allergiċi severi u l-miżuri mehtieġa biex din titnaqqas:
 - il-pazjenti kollha għandhom jirċievu antistamini bi jew mingħajr antipiretiċi 30-60 minuta
 - qabel il-bidu tal-infużjoni
 - għandu jkun disponibbli fil-pront appoġġ mediku xieraq meta jingħata VIMIZIM®
 - il-htieġa li titwaqqaf immedjatement l-infużjoni u tinbeda kura medika
 - xierqa jekk isehħu dawn ir-reazzjonijiet

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Jitwaqqaf Reġistru tal-mard tal-MPS IVA biex tiġi vvalutata s-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' elosulfase alfa.	Sottomissjoni tar-rapport ta' studju finali: Marzu 2025

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vimizim 1 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
elosulfase alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fi 5 mg elosulfase alfa f' 5 ml ta' soluzzjoni (1 mg/ml)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium acetate trihydrate;
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate;
Arginine hydrochloride;
Sorbitol (E420);
Polysorbate 20;
Ilma għall-injezzjonijiet;
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
1 kunjett
5 mg/5 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Sabiex jintuża darba biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal gol-vina wara li jiġi dilwit

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ
Tagħmlux fil-friża
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/914/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

KUNJETT 5 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Vimizim 1 mg/ml konċentrat sterili
elosulfase alfa
Użu IV wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM JEW PARTI INDIVIDWALI

5 mg/5 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Vimizim 1 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni elosulfase alfa

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Vimizim u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Vimizim
3. Kif jingħata Vimizim
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Vimizim
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Vimizim u għalxiex jintuża

Vimizim fih enzima li tissejjaħ elosulfase alfa, li tappartjeni għal grupp ta' mediċini maghrufin bħala terapiji ta' sostituzzjoni tal-enzimi. Huwa jintuża biex jikkura adulti u tfal bil-marda ta' mukopolisakkaridosi tip IVA (marda ta' MPS IVA, maghrufa wkoll bħala Sindromu ta' Morquio A).

Normalment, persuni bil-marda ta' MPS IVA jew ikunu nieqsa kompletament jew ma jkollhomx biżżejjed N-acetylgalactosamine-6-sulfatase, enzima li tkisser sustanzi speċifiċi fil-ġisem bħal keratan sulphate, li jinstabu f'ħafna tessuti tal-ġisem, inkluż il-qarquċa u l-għadam. Bħala riżultat ta' dan, dawn is-sustanzi ma jinkisrux u ma jiġux ipproċessati mill-ġisem kif suppost. Jakkumulaw fit-tessuti li jinterferixxu mal-funzjoni normali tagħhom u jikkawżaw is-sintomi ta' MPS IVA, bħal diffikultà biex timxi, problemi biex tiehu n-nifs, tul baxx u telf fis-smiġh.

Kif jahdem Vimizim

Din il-mediċina tissostitwixxi l-enzima naturali N-acetylgalactosamine-6-sulfatase li hija nieqsa f'pazjenti b'MPS IVA Il-kura ntweri li ttejjeb il-mixi u tnaqqas il-livell ta' keratan sulphate fil-ġisem. Din il-mediċina tista' ttejjeb is-sintomi ta' MPS IVA.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Vimizim

Tihux Vimizim

- jekk esperjenzajt reazzjonijiet allergiċi severi jew li huma ta' periklu għall-ħajja għal elosulfase alfa jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

- Jekk qed tiġi kkurat/a b'Vimizim, tista' tiżviluppa reazzjonijiet għall-infużjoni. Reazzjoni għall-infużjoni hija kull effett sekondarju, inkluż reazzjoni allergika, li jseħh waqt l-infużjoni jew fi żmien jum wara l-infużjoni (ara sezzjoni 4). Jekk tesperjenza reazzjoni bħal din, **għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.**

- Jekk ikollok reazzjoni allergika matul l-infuzjoni tiegħek, it-tabib tiegħek għandu mnejn inaqqas, jew iwaqqaf l-infuzjoni tiegħek. It-tabib tiegħek jista' wkoll jagħtik mediċini addizzjonali sabiex jiġġestixxi kull reazzjoni allergika (eż, antihistamini u/jew kortikosteroidi).
- Jekk tesperjenza uġiġh fid-dahar, tirżih fid-dirġajn jew ir-riġlejn, jew nuqqas ta' kontroll meta tghaddi l-awrina jew l-ippurgar, **għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih**. Dawn il-problemi jistgħu jkunu parti mill-marda u jistgħu jkunu kkawżati minn pressjoni fuq is-sinla ta' dahrek.

Mediċini ohra u Vimizim

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina ohra.

Tqala, treddigh u fertilità

Ma għandekx tiehu Vimizim waqt it-tqala hliet meta jkun ċar li hemm bżonnu. Mhux magħruf jekk Vimizim jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider. Iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk il-benefiċċji li jiġu mit-tehid ta' Vimizim jisbqux ir-riskju potenzjali għat-tarbija li għadha kif titwieled waqt it-treddigh. Mhux magħruf jekk Vimizim iħallix impatt fuq il-fertilità tal-bniedem. L-ebda effett fuq il-fertilità ma ġie osservat fl-animali.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ġie rrapportat sturdament f'xi pazjenti matul l-infuzjoni b'Vimizim. Għid lit-tabib tiegħek jekk thossok stordut wara l-infuzjoni tiegħek, speċjalment qabel ma ssuq jew tuża xi magni fejn jekk tistordni jista' jkun ta' periklu.

Vimizim fih sodium u sorbitol (E420)

Din il-mediċina fiha 8 mg sodium (il-komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir/tal-mejda) f'kull kunjett ta' 5 ml. Dan huwa ekwivalenti għal 0.4% tal-konsum irrakkomandat fid-dieta ta' kuljum ta' sodium għal adult.

Din il-mediċina fiha 100 mg sorbitol f'kull kunjett ta' 5 ml li huwa ekwivalenti għal 40 mg/kg. Sorbitol hu sors ta' fructose. Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) għandkom intolleranza ereditarja għall-fructose (HFI, *hereditary fructose intolerance*), kundizzjoni ġenetika rari, inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) ma tridux tirċievu din il-mediċina sakemm ma tkunux tkellimtuha mat-tabib tagħkom. Pazjenti b'HFI ma jistgħux ikissru l-fructose, u dan jista' jikkawża effetti sekondarji serji. Inti trid tghid lit-tabib tiegħek qabel tirċievi din il-mediċina jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) għandkom HFI jew jekk it-tifel/tifla tiegħek ma tistgħux tiehdu aktar xorb jew ikel helu għax thossukom imdardrin, tirremettu jew ikollkom effetti mhux pjaċevoli bħal nefha (fiż-zaqq), bughawwieg fl-istonku jew dijarea.

3. Kif jinġhata Vimizim

It-tabib jew l-infermiera tiegħek ser jagħtuk Vimizim b'infuzjoni ġo vina.

Il-mediċina trid tiġi dilwita qabel ma tingħata. It-tabib jew l-infermiera tiegħek ser jagħtuk xi mediċini qabel tibda l-kura sabiex jitnaqqsu r-reazzjonijiet allergiċi u jista' jkun ukoll li tingħata mediċini biex jgħinuk tikkontrolla kwalunkwe deni.

Doża

Id-doża li ser tirċievi hija bażata fuq il-piż tal-ġisem tiegħek. Id-doża rakkomandata fil-programm ta' kura għall-adulti u t-tfal hija ta' 2 mg/kg ta' piż tal-ġisem li tingħata darba fil-ġimgħa permezz ta' dripp ġo vina (infuzjoni ġol-vina). Kull infuzjoni ser tingħata fuq perjodu ta' 4 sigħat. It-trattament b'Vimizim jista' jinbeda f'età kemm jista' jkun żgħira u huwa maħsub għal użu fit-tul.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhru f'kulhadd.

Effetti sekondarji deħru prinċipalment waqt li pazjenti kienu qed jingħataw il-medicina jew f'it wara ("reazzjonijiet ta' infużjoni"). L-aktar effetti sekondarji serji kienu reazzjonijiet allergiċi severi (deħru b'mod mhux komuni - jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100) u rimettar ħafif għal moderat (deher b'mod komuni ħafna - jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10). Sintomi ta' reazzjoni allergiċa severa jinkludu raxx, ħakk jew ħorriqija tal-ġilda (jidhru b'mod komuni - jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10). **Jekk tesperjenza xi diffikultà biex tibra', biex titkellem, qtuħ ta' nifs sever jew tharhir, nefha fil-wiċċ jew fix-xofftejn, sturdament jew polz batut; dawn jistgħu jirrappreżentaw sintomi ta' reazzjoni allergiċa severa u għandek tgharraf lit-tabib tiegħek minnufih.** Abbażi tas-severità tal-effett sekondarju, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas ir-rata tal-infużjoni jew jinterrompi l-infużjoni għal perjodu temporanju u/jew jagħtik medicini oħra sabiex jitnaqqas l-effetti ta' reazzjoni allergiċa severa (eż, antihistamini u/jew kortikosteroidi) jew biex jitnaqqas id-deni (medicini kontra d-deni).

Effetti sekondarji komuni ħafna jinkludu sintomi ta' reazzjonijiet tal-infużjoni bħal uġiħ ta' ras, tqalligh, deni, tertir u uġiħ fl-istonku. Reazzjonijiet avversi komuni ħafna oħrajn huma dijarea, uġiħ fil-ħalq u fil-grizmejn, sturdament u diffikultà biex tieħu n-nifs.

Effetti sekondarji komuni li ġew osservati kien uġiħ fl-għadam.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahžen Vimizim

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjetti mhux miftuħin:

Ahžen fi friġġ (2°C – 8°C)

Tagħmlux fil-friża.

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tużax Vimizim jekk is-soluzzjoni tiddel il-kulur jew jekk ikun fiha frak li jidher.

Wara d-dilwazzjoni:

Ladarba l-prodott ikun ġie dilwit għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-hinjiet tal-użu waqt il-ħażna u l-kundizzjonijiet tal-ħażna huma r-responsabilità tal-utent u għalhekk m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C – 8°C segwiti sa 24 siegħa f'temperatura ta' 23°C – 27°C waqt l-ġhoti.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadex tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Vimizim

- Is-sustanza attiva hi elosulfase alfa. Kull millilitru ta' konċentrat ta' Vimizim fih 1 mg elosulfase alfa. Kull kunjett ta' 5 ml fih 5 mg elosulfase alfa.
- Is-sustanzi l-oħra huma: sodium acetate trihydrate, sodium dihydrogen phosphate, arginine hydrochloride, sorbitol, polysorbate 20, u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 taht 'Vimizim fih sodium u sorbitol (E420)').

Kif jidher Vimizim u l-kontenut tal-pakkett

Vimizim huwa fornut bhala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili). Il-konċentrat ċar għal fitt opalexxenti u mingħajr kulur għal daqsxejn safrani għandu jkun hieles mill-frak.

Daqsijiet tal-pakkett: 1 kunjett ta' 5 ml.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
L-Irlanda

Manifattur

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
L-Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'XX/SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

<----->
It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Vimizim m'għandux jithallat ma' prodotti medicinali oħrajn fl-istess infużjoni, hliet dawk imsemmija hawn taht.

Kull kunjett ta' Vimizim huwa maħsub sabiex jintuża darba biss. Vimizim jiġi dilwit b'soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9 %) sodium chloride għall-infużjoni permezz ta' teknika asettika. Is-soluzzjoni ta' Vimizim dilwita għandha tingħata lil pazjenti permezz ta' sett ta' infużjoni. Jista' jintuża sett ta' infużjoni mgħammar b'filtru ta' 0.2 µm fil-pajp.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Preparazzjoni tal-infużjoni ta' Vimizim (Uża teknika asettika)

1. Għandu jiġi stabbilit l-għadd ta' kunjetti li jridu jiġu dilwiti, abbażi tal-piż individwali tal-pazjent u dawn għandhom jitneħħew minn ġol-frigġ minn qabel sabiex ikunu jistgħu jilhqqu temperatura ta' 23°C – 27°C. M'għandekx issaħħan jew tqiegħed il-kunjetti fil-mikrowajv. Id-doża rakkomandata fil-programm ta' kura hija ta' 2 mg/kg ta' piż tal-ġisem darba fil-ġimgħa permezz ta' dripp ġo vina (b'infużjoni ġol-vina). Kull infużjoni ser tiegħu madwar 4 sigħat.
 - Piż tal-pazjent (kg) immultiplikati bi 2 (mg/kg) = doża tal-pazjent (mg)
 - Doża tal-pazjent (mg) diviża b'1 (mg/ml konċentrat ta' Vimizim) = Għadd totali ta' ml ta' Vimizim.

- Ammont totali (ml) ta' Vimizim diviż b'5 ml kull kunjett = Għadd totali ta' kunjetti.
2. L-għadd totali ta' kunjetti kkalkulati għandu jiġi mqarreb għall-eqreb kunjett sħiħ li jmiss.
 3. Għandha tintuża borża tal-infużjoni li jkun fiha 9 mg/ml (0.9 %) ta' soluzzjoni ta' sodium chloride għall-infużjoni li tkun xierqa għall-għoti ġol-vina. Il-volum totali tal-infużjoni huwa stabbilit mill-piż tal-ġisem tal-pazjent.
 - Pazjenti li jiżnu inqas minn 25 kg jew inqas għandhom jirċievu volum totali ta' 100 ml.
 - Pazjenti li jiżnu 25 kg jew aktar għandhom jirċievu volum totali ta' 250 ml.
 4. Qabel id-dilwazzjoni, kull kunjett għandu jiġi spezzjonat għal frak u tibdil fil-kulur. Is-soluzzjoni ċara għal ftit opalexxenti u mingħajr kulur għal daqsxejn safranija għandha tkun hielsa mill-frac. Thawwadx il-kunjetti.
 5. Għandu jitneħħa volum ta' 9 mg/ml (0.9 %) tas-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride minn ġol-borża tal-infużjoni ta' 100 ml jew ta' 250 ml, ugwali għall-volum totali ta' Vimizim li għandu jiżdied.
 6. Il-volum ikkalkulat ta' Vimizim mill-għadd xieraq ta' kunjetti jitneħħa bil-mod b'attenzjoni sabiex tiġi evitata aġitazzjoni eċċessiva.
 7. Il-volum ta' Vimizim għandu jiġi miżjud bil-mod mal- 9 mg/ml (0.9 %) sodium chloride soluzzjoni għall-infużjoni.

Meta jiġi dilwit b'100 ml ta' 9 mg/ml (0.9 %) sodium chloride soluzzjoni għall-infużjoni; ir-rata inizjali għandha tkun ta' 3 ml/hr. Ir-rata tal-infużjoni tiżdied kull 15-il minuta kif ġej: l-ewwel žid ir-rata għal 6 ml/hr, imbagħad žid ir-rata kull 15-il minuta b'żieda ta' 6 ml/hr sakemm tintlaħaq rata massima ta' 36 ml/hr.

Meta jiġi dilwit b'250 ml ta' 9 mg/ml (0.9 %) sodium chloride soluzzjoni għall-infużjoni; ir-rata inizjali għandha tkun ta' 6 ml/hr. Ir-rata tal-infużjoni tiżdied kull 15-il minuta kif ġej: l-ewwel žid ir-rata għal 12 ml/hr, imbagħad žid ir-rata kull 15-il minuta b'żieda ta' 12 ml/hr sakemm tintlaħaq rata massima ta' 72 ml/hr.

Piż tal-pazjent (kg)	Volum ta' infużjoni totali (ml)	Pass 1 Rata ta' infużjoni inizjali 0-15-il minuta (ml/hr)	Pass 2 15-30 minuta (ml/hr)	Pass 3 30-45 minuta (ml/hr)	Pass 4 45-60 minuta (ml/hr)	Pass 5 60-75 minuta (ml/hr)	Pass 6 75-90 minuta (ml/hr)	Pass 7 90 minuta u aktar (ml/hr)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

Ir-rata ta' infużjoni tista' tiżdied skont kif tiġi ttollerata mill-pazjent.

8. Is-soluzzjoni dilwita għandha tithallat bil-mod qabel l-infużjoni.
9. Is-soluzzjoni dilwita għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal frak qabel ma tintuża. Tużax jekk is-soluzzjoni tibdel il-kulur jew jekk ikun hemm frak fis-soluzzjoni.
10. Is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih, il-ħinijiet tal-użu waqt il-ħażna u l-kundizzjonijiet tal-ħażna huma r-responsabilità tal-utent u għalhekk m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C – 8°C segwiti sa 24 siegħa f'temperatura ta' 23°C – 27°C waqt l-għoti.