

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vimizim 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 1 mg elosulfase alfa*. Elke injectieflacon van 5 ml bevat 5 mg elosulfase alfa*.

*Elosulfase alfa is een recombinante vorm van humaan N-acetylgalactosamine-6-sulfatase (rhGALNS) en wordt geproduceerd in een kweek van ovariumcellen van Chinese hamsters met recombinant DNA-technologie.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke injectieflacon van 5 ml bevat 8 mg natrium en 100 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).
Een heldere tot licht opaalachtige en kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vimizim is geïndiceerd voor de behandeling van mucopolysacharidose, type IVA (Morquio A-syndroom, MPS IVA) bij patiënten van alle leeftijden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet onder toezicht staan van een arts die ervaren is in het behandelen van patiënten met MPS IVA of andere erfelijke metabole ziekten. Vimizim moet worden toegediend door een daartoe opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die kan omgaan met medische noodgevallen. Toediening thuis onder het toezicht van een daartoe opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg kan worden overwogen voor patiënten die hun infusies goed verdragen.

Dosering

De aanbevolen dosering elosulfase alfa is 2 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per week toegediend. Het totale infusievolume moet worden toegediend over ongeveer 4 uur (zie tabel 1).

Wegens de kans op overgevoeligheidsreacties op elosulfase alfa moeten de patiënten 30 tot 60 minuten vóór de start van de infusie antihistaminica met of zonder antipyretica krijgen (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van Vimizim bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn nog niet vastgesteld, en er kan voor deze patiënten geen alternatief behandelingschema worden aanbevolen. Het is niet bekend of oudere patiënten anders reageren dan jonge patiënten.

Pediatrische patiënten

De dosering voor pediatrische patiënten is dezelfde als voor volwassenen. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor intraveneuze infusie.

Patiënten die minder dan 25 kg wegen, moeten een totaal volume van 100 ml krijgen. Bij verdunning in 100 ml moet de initiële infusiesnelheid 3 ml/uur zijn. De infusiesnelheid kan, indien verdraagbaar, om de 15 minuten worden verhoogd als volgt: eerst wordt de snelheid verhoogd tot 6 ml/uur, dan wordt de snelheid om de 15 minuten verhoogd in stappen van 6 ml/uur tot een maximale snelheid van 36 ml/uur is bereikt.

Patiënten die 25 kg of meer wegen, moeten een totaal volume van 250 ml krijgen. Bij verdunning in 250 ml is de initiële infusiesnelheid 6 ml/uur. De infusiesnelheid kan, indien verdraagbaar, om de 15 minuten worden verhoogd als volgt: eerst wordt de snelheid verhoogd tot 12 ml/uur, dan wordt de snelheid om de 15 minuten verhoogd in stappen van 12 ml/uur tot een maximale snelheid van 72 ml/uur is bereikt.

Tabel 1: Aanbevolen infusievolumes en -snelheden*

Patiëntgewicht (kg)	Totaal infusievolume (ml)	Stap 1 Initiële infusiesnelheid 0-15 minuten (ml/uur)	Stap 2 15-30 minuten (ml/uur)	Stap 3 30-45 minuten (ml/uur)	Stap 4 45-60 minuten (ml/uur)	Stap 5 60-75 minuten (ml/uur)	Stap 6 75-90 minuten (ml/uur)	Stap 7 90+ minuten (ml/uur)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

* De infusiesnelheid kan worden verhoogd zolang de patiënt dit verdraagt.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Levensbedreigende overgevoeligheid (anafylactische reactie) voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Anafylaxie en ernstige allergische reacties

Anafylaxie en ernstige allergische reacties werden gemeld in klinische onderzoeken. Daarom moet geschikte medische ondersteuning klaar en beschikbaar zijn wanneer elosulfase alfa wordt toegediend. Indien deze reacties optreden, moet de infusie onmiddellijk worden gestopt en moet geschikte medische behandeling worden gestart. De huidige medische normen voor spoedbehandeling moeten worden nageleefd. Bij patiënten die tijdens de infusie allergische reacties hebben ondervonden, moet bij hertoediening voorzichtigheid worden betracht.

Infusiereacties

Infusiereacties (IR's) waren de vaakst waargenomen bijwerkingen in klinische onderzoeken. IR's kunnen bestaan uit allergische reacties. Patiënten moeten vóór de infusie antihistaminica met of zonder antipyretica krijgen (zie rubriek 4.2). De behandeling van IR's moet gebaseerd zijn op de ernst van de reactie en bestaan uit vertraging of tijdelijke stopzetting van de infusie en/of toediening van aanvullende antihistaminica, antipyretica en/of corticosteroiden. Indien ernstige infusiereacties optreden, moet de infusie onmiddellijk worden gestopt en moet geschikte behandeling worden gestart. Bij hertoediening na een ernstige reactie moet voorzichtigheid aan de dag worden gelegd onder nauw toezicht van de behandelende arts.

Compressie van de halswervelkolom

In klinische onderzoeken werd compressie van de halswervelkolom (spinal/cervical cord compression, SCC) waargenomen, zowel bij patiënten die Vimizim kregen als bij patiënten die placebo kregen. Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van compressie van de halswervelkolom (waaronder rugpijn, verlamming van de ledematen onder het niveau van de compressie, urinaire en fecale incontinentie) en moeten geschikte klinische zorg krijgen.

Natriumarm dieet

Dit geneesmiddel bevat 8 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 0,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene, en wordt toegediend in een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie (zie rubriek 6.6).

Sorbitol (E420)

Dit geneesmiddel bevat 100 mg sorbitol per injectieflacon, overeenkomend met 40 mg/kg. Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met hereditaire fructose-intolerantie (HFI), tenzij strikt noodzakelijk.

Bij zuigelingen en jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) kan fructose-intolerantie nog niet zijn gediagnosticeerd. Intraveneus toegediende geneesmiddelen die sorbitol/fructose bevatten, kunnen levensbedreigend zijn. Het voordeel van de behandeling voor het kind moet voorafgaand aan de behandeling grondig worden afgewogen tegen de risico's die eraan verbonden zijn.

Er moet bij iedere patiënt een uitgebreide anamnese met betrekking tot symptomen van hereditaire fructose-intolerantie worden afgenomen voordat dit geneesmiddel wordt toegediend.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Vimizim bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap of ontwikkeling van het embryo/de foetus (zie rubriek 5.3). Deze onderzoeken hebben echter een beperkte relevantie. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Vimizim te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij het duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Uit beschikbare gegevens over de voortplanting bij dieren blijkt dat elosulfase alfa in de melk wordt uitgescheiden. Het is niet bekend of elosulfase alfa bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar er wordt geen systemische blootstelling via de moedermelk verwacht. Wegens gebrek aan gegevens bij de mens dient Vimizim alleen te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven, als het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor het kind.

Vruchtbaarheid

Er werd geen verminderde vruchtbaarheid waargenomen in niet-klinische onderzoeken (zie rubriek 5.3) met elosulfase alfa.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vimizim heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid werd gemeld tijdens Vimizim-infusies; als duizeligheid voorkomt na de infusie, kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, beïnvloed worden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De beoordeling van de bijwerkingen is gebaseerd op de blootstelling van 176 patiënten met MPS IVA, in de leeftijd van 5 tot 57 jaar, aan 2 mg/kg elosulfase alfa eenmaal per week (n=58), 2 mg/kg elosulfase alfa eenmaal om de andere week (n=59), of placebo (n=59), in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek.

De meerderheid van de bijwerkingen in klinische onderzoeken waren infusiereacties, gedefinieerd als reacties die optreden na initiatie van de infusie tot het einde van de dag na de infusie. Er werden ernstige infusiereacties waargenomen in klinische onderzoeken waaronder anafylaxie, overgevoeligheid en braken. De meest voorkomende symptomen van infusiereacties (treden op bij $\geq 10\%$ van de patiënten behandeld met Vimizim en $\geq 5\%$ meer in vergelijking met placebo) waren hoofdpijn, misselijkheid, braken, pyrexie, rillingen en buikpijn. De infusiereacties waren doorgaans licht of matig ernstig van aard, de frequentie was hoger tijdens de eerste 12 behandelingsweken en de IR's leken na verloop van tijd minder vaak voor te komen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De gegevens in de onderstaande tabel 2 beschrijven de bijwerkingen uit klinische onderzoeken bij patiënten behandeld met Vimizim.

Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met Vimizim

Stelsel/orgaanklasse volgens MedDRA	Voorkeursterm volgens MedDRA	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylaxie	Soms
	Overgevoeligheid	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Duizeligheid	Zeer vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Zeer vaak

Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree, braken, orofaryngeale pijn, pijn in de bovenbuik, buikpijn, misselijkheid	Zeer vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie	Vaak
	Koude rillingen	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Zeer vaak

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immunogeniciteit

Alle patiënten ontwikkelden antistoffen tegen elosulfase alfa in klinische onderzoeken. Ongeveer 80% van de patiënten ontwikkelde neutraliserende antistoffen die de binding van elosulfase alfa aan de kation-onafhankelijke mannose-6-fosfaatreceptor konden remmen. Aanhoudende verbeteringen in de werkzaamheidsmaten en vermindering van keratansulfaat (KS) in urine in de loop van de tijd werden waargenomen in verschillende klinische onderzoeken, ondanks de aanwezigheid van anti-elosulfase-alfa-antistoffen. Er werden geen correlaties gevonden tussen hogere antistoftiters of neutraliserende antistofpositiviteit en dalingen in de werkzaamheidsmaten of het optreden van anafylaxie of andere overgevoeligheidsreacties. IgE-antistoffen tegen elosulfase alfa werden ontdekt bij $\leq 10\%$ van de behandelde patiënten en werden niet consistent in verband gebracht met anafylaxie of andere overgevoeligheidsreacties en/of terugtrekking uit de behandeling.

Pediatrische patiënten

Bij patiënten in de leeftijd < 5 jaar kwam het algemene veiligheidsprofiel van Vimizim bij 2 mg/kg/week overeen met het veiligheidsprofiel van Vimizim dat is waargenomen bij oudere kinderen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken werden doseringen elosulfase alfa van maximaal 4 mg/kg per week onderzocht en er werden geen specifieke klachten of symptomen gezien na de hogere doseringen. Er werden geen verschillen waargenomen in het veiligheidsprofiel. Voor de behandeling van bijwerkingen, zie rubriek 4.4 en 4.8.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige producten voor spijsverteringskanaal en stofwisseling, enzymen. ATC-code: A16AB12.

Werkingsmechanisme

Mucopolysaccharidose omvat een groep lysosomale stapelingsziekten die veroorzaakt worden door een gebrek aan specifieke lysosomale enzymen die nodig zijn voor het katabolisme van glycosaminoglycanen (GAG). MPS IVA wordt gekenmerkt door het ontbreken van, of een merkbare vermindering in de activiteit van N-acetylgalactosamine-6-sulfatase. Het tekort aan sulfataseactiviteit leidt tot de opstapeling van de GAG-substraten, KS en chondroïtine-6-sulfaat (C6S), in het lysosomale

compartiment van cellen in het hele lichaam. De opstapeling leidt tot uitgebreide cel-, weefsel- en orgaanfunctie. Elosulfase alfa is bedoeld voor het afgeven van het exogene enzym N-acetylgalactosamine-6-sulfatase dat dan wordt opgenomen in de lysosomen, en het katabolisme van de GAG's KS en C6S verhoogt. Enzymopname via cellen in de lysosomen wordt gemedieerd door kation-onafhankelijke mannose-6-fosfaatreceptoren, wat tot een herstelde GALNS-activiteit en klaring van KS en C6S leidt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische onderzoeken met Vimizim hebben de impact van de behandeling op de systemische manifestaties van MPS IVA beoordeeld in verschillende domeinen, waaronder uithoudingsvermogen, ademhalingsfunctie, groeisnelheid en mobiliteit, en ook KS in urine.

Er werden in totaal 235 patiënten met MPS IVA geregistreerd en in zes klinische onderzoeken aan Vimizim blootgesteld.

De veiligheid en werkzaamheid van Vimizim werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, klinisch fase 3-onderzoek met 176 patiënten met MPS IVA, in de leeftijd van 5 tot 57 jaar. De meerderheid van de patiënten was klein van gestalte en had een beperkt uithoudingsvermogen en musculoskeletale symptomen. In het onderzoek werden patiënten ingeschreven die op baseline meer dan 30 meter (m) maar minder dan 325 m konden lopen in een 6-minutenwandelttest (6MWT).

De patiënten kregen elke week 2 mg/kg elosulfase alfa (n=58) of om de andere week 2 mg/kg (n=59), of placebo (n=59) voor een totale duur van 24 weken. Alle patiënten werden vóór elke infusie behandeld met antihistaminica. Het primaire eindpunt was de verandering ten opzichte van baseline in de 6MWT-afstand in vergelijking met placebo op week 24. De secundaire eindpunten waren de verandering ten opzichte van baseline in de 3-minutentraplooptest (Stair Climb Test, MSCT) en KS-gehalten in urine op week 24. Vervolgens werd een totaal van 173 patiënten geregistreerd in een uitbreidingsonderzoek waarin de patiënten elke week of om de andere week 2 mg/kg elosulfase alfa kregen, en daarna allemaal werden overgeschakeld op 2 mg/kg elke week nadat de resultaten van week 24 beschikbaar waren.

De primaire en secundaire eindpunten werden geëvalueerd op week 24 (zie tabel 3). Het gemiddelde behandelingseffect in de afstand die werd afgelegd in 6 minuten, in vergelijking met placebo, was 22,5 m (CI₉₅, 4,0, 40,9; p=0,0174) voor het doseringsschema met 2 mg/kg per week. Het gemiddelde behandelingseffect in het aantal beklommen trappen/ minuut, in vergelijking met placebo, was 1,1 trappen/ minuut (CI₉₅, -2,1, 4,4; p=0,4935) voor het doseringsschema met 2 mg/kg per week. Het gemiddelde behandelingseffect voor de procentuele verandering in KS in urine, in vergelijking met placebo, was -40,7% (CI₉₅, -49,0, -32,4; p<0,0001) voor het doseringsschema met 2 mg/kg per week. Het verschil was voor alle eindpunten het grootst tussen de placebogroep en de wekelijkse behandelingsgroep. Voor het schema met toediening om de andere week waren de resultaten in de afstand afgelegd in 6 minuten of in beklommen trappen per minuut vergelijkbaar met placebo.

Tabel 3: Resultaten uit het placebogecontroleerde onderzoek met 2 mg per kg per week

	Vimizim			Placebo			Vimizim vs. placebo
	Baseline	Week 24	Verandering	Baseline	Week 24	Verandering	Verskil in veranderingen
N	58	57*	57	59	59	59	
6-minutenwandeltest (meter)							
Gemiddelde ± 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)
Modelgebaseerd gemiddelde[‡] (95% CI) p-waarde							
3-minutentraplooptest (aantal trappen/ minuut)							
Gemiddelde ± 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)
Modelgebaseerd gemiddelde[‡] (95% CI) p-waarde							

* Eén patiënt in de groep met Vimizim stopte na 1 infusie

‡ Modelgebaseerd gemiddelde van Vimizim versus placebo, aangepast voor baseline

In aanvullende uitbreidingsonderzoeken vertoonden patiënten die elke week 2 mg/kg elosulfase alfa kregen een behoud van de initiële verbetering in uithoudingsvermogen en een aanhoudende vermindering van KS in urine tot 156 weken.

Pediatrische patiënten

Het is belangrijk om zo vroeg mogelijk met de behandeling te beginnen.

De meerderheid van de patiënten die Vimizim kregen tijdens klinische onderzoeken waren in de pediatrie en adolescentie leeftijdsgroep (5 tot 17 jaar). In een *open-label* onderzoek kregen 15 pediatrie patiënten met MPS IVA jonger dan 5 jaar (9 maanden tot < 5 jaar) 2 mg/kg Vimizim eenmaal per week gedurende 52 weken. Patiënten volgden een langdurige observatiestudie van ten minste nogmaals 52 weken, voor de totale doorlooptijd van 104 weken. Veiligheids- en farmacodynamische resultaten bij deze patiënten komen overeen met de resultaten die gedurende de eerste 52 weken zijn waargenomen (zie rubriek 4.8). De basis gemiddelde (±SD) genormaliseerde stahoogte z-score was -1,6 (±1,61). Na de eerste 52 weken van behandeling was de genormaliseerde stahoogte z-score -1,9 (±1,62). In week 104 was de gemiddelde (±SD) genormaliseerde stahoogte z-score -3,1 (±1,13).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Vimizim in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten met MPS IVA (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters van elosulfase alfa werden geëvalueerd bij 23 patiënten met MPS IVA die gedurende 22 weken wekelijkse intraveneuze infusies kregen met 2 mg/kg elosulfase alfa over ongeveer 4 uur, en de parameters op week 0 en week 22 werden vergeleken. In week 22 stegen de gemiddelde AUC_{0-t} en C_{max} met respectievelijk 181% en 192%, in vergelijking met week 0.

Tabel 4: Farmacokinetische eigenschappen

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

* AUC_{0-t}, gebied onder de curve plasmaconcentratie-tijd van tijdstip nul tot het tijdstip van de laatste meetbare concentratie;

† C_{max}, maximale waargenomen plasmaconcentratie;

‡ CL, totale klaring van elosulfase alfa na intraveneuze toediening;

§ t_{1/2}, eliminatiehalfwaardetijd;

¶ T_{max}, tijd vanaf nul tot maximale plasmaconcentratie

Biotransformatie

Elosulfase alfa is een eiwit en wordt naar verwachting metabool afgebroken via peptidehydrolyse. Bijgevolg verwacht men niet dat een verminderde leverfunctie enig effect zal hebben op de farmacokinetiek van elosulfase alfa.

Eliminatie

De eliminatie van elosulfase alfa via de nieren wordt als een minder belangrijke klaringsroute beschouwd. De gemiddelde halfwaardetijd (t_{1/2}) steeg van 7,52 minuten op week 0 tot 35,9 minuten op week 22. Mannelijke en vrouwelijke patiënten hadden een vergelijkbare klaring van elosulfase alfa, en de klaring bleek niet te worden beïnvloed door de leeftijd of het gewicht op week 22. De impact van antistoffen op de farmacokinetiek van elosulfase alfa werd beoordeeld. Er was geen duidelijk verband tussen de totale antistof titer en de klaring van elosulfase. Patiënten met positieve neutraliserende antistofreacties hadden echter lagere totale klaringswaarden (clearing, CL) en een verlengde t_{1/2}. Ondanks de verandering in het farmacokinetische profiel had de aanwezigheid van neutraliserende antistoffen geen invloed op de farmacodynamiek, de werkzaamheid of de veiligheid van de patiënten die met elosulfase alfa werden behandeld. Er was geen opstapeling van elosulfase alfa in plasma merkbaar na wekelijkse toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie ter evaluatie van het centrale zenuwstelsel, ademhalingsstelsel en cardiovasculaire systeem, op het gebied van toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde dosering bij ratten en apen of vruchtbaarheid en embryofetale ontwikkeling bij ratten of konijnen. De evaluatie van het peri- en postnatale ontwikkelingsonderzoek bij ratten wordt belemmerd door de latere toediening van DPH, en heeft dus beperkte relevantie.

Er werd geen langdurig onderzoek met elosulfase alfa uitgevoerd bij dieren ter evaluatie van het carcinogene potentieel of onderzoek ter evaluatie van het mutagene potentieel. Er werden reproductieonderzoeken uitgevoerd bij ratten met doses die tot 10 maal hoger waren dan de dosis bij mensen; deze onderzoeken hebben geen bewijzen voor een verminderde vruchtbaarheid of voortplantingsprestatie aan het licht gebracht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaatrihydraat
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
Argininehydrochloride
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 20
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na verdunning

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd aangetoond voor een periode tot 24 uur bij 2°C – 8°C gevolgd door een periode tot 24 uur bij 23°C – 27°C.

Vanuit een microbiologisch veiligheidsstandpunt dient de verdunde oplossing onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tijdens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; normaal mogen deze niet meer bedragen dan 24 uur bij 2°C – 8°C, gevolgd door maximaal 24 uur bij 23°C – 27°C tijdens toediening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere glazen injectieflacon (Type I) met een butylrubberen stop en een flip-off krimpzegel (aluminium) met een plastic dop.

Verpakkingsgrootten: 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke injectieflacon Vimizim is alleen voor eenmalig gebruik bestemd. Vimizim moet met een aseptische techniek worden verdund met natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor infusie. De verdunde oplossing wordt met een infusieset aan patiënten toegediend. Er kan een infusieset met een in-line filter van 0,2 µm worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bereiding van de Vimizim-infusie

Er moet een aseptische techniek worden toegepast.

Vimizim moet vóór de toediening worden verdund.

Het aantal te verdunnen injectieflacons is gebaseerd op het gewicht van de individuele patiënt. De aanbevolen dosis is 2 mg per kg.

1. Het aantal te verdunnen injectieflacons op basis van het gewicht van de individuele patiënt en de aanbevolen dosis van 2 mg/kg wordt bepaald aan de hand van de volgende berekening:
 - Patiëntgewicht (kg) vermenigvuldigd met 2 (mg/kg) = patiëntdosis (mg)
 - Patiëntdosis (mg) gedeeld door 1 (mg/ml concentraat Vimizim) = totaal aantal ml Vimizim
 - Totaal aantal (ml) Vimizim gedeeld door 5 ml per injectieflacon = totaal aantal injectieflacons
2. Het berekende totale aantal injectieflacons wordt afgerond naar de volgende volledige injectieflacon. Het correcte aantal injectieflacons wordt uit de koelkast gehaald. Verhit de injectieflacons niet en warm ze niet op in de magnetron. De injectieflacons niet schudden.
3. Neem een infusiezak met natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor infusie die geschikt is voor intraveneuze toediening. Het totale volume van de infusie wordt bepaald door het lichaamsgewicht van de patiënt.
 - Patiënten die minder dan 25 kg wegen moeten een totaal volume van 100 ml krijgen.
 - Patiënten die 25 kg of meer wegen moeten een totaal volume van 250 ml krijgen.
4. Vóór het opzuigen van Vimizim uit de injectieflacon moet elke injectieflacon visueel worden gecontroleerd op fijne deeltjes en verkleuring. Omdat dit een eiwitoplossing is, kan een lichte vlokvorming (dunne doorzichtige vezels) ontstaan. De Vimizim-oplossing moet helder tot licht opaalachtig en kleurloos tot lichtgeel zijn. Niet gebruiken indien de oplossing is verkleurd of er zich zichtbare deeltjes in de oplossing bevinden.
5. Er moet een volume van de natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor infusie worden opgezogen uit de infusiezak en worden afgevoerd, dat gelijk is aan het volume Vimizim-concentraat dat moet worden toegevoegd.
6. Het berekende volume Vimizim wordt langzaam opgezogen uit het correcte aantal injectieflacons; hierbij moet voorzichtigheid aan de dag worden gelegd om overmatige schokken te vermijden.
7. Vimizim wordt langzaam aan de infusiezak toegevoegd waarbij schokken wordt vermeden.
8. De infusiezak moet zachtjes worden omgedraaid om voor een goede verdeling van Vimizim te zorgen. De oplossing niet schudden.
9. De verdunde oplossing wordt aan patiënten toegediend met een infusieset. Er kan een infusieset met een in-line filter van 0,2 µm gebruikt worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/914/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 2014

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(EN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de introductie in elke lidstaat moet de vergunninghouder de inhoud en het formaat van het educatieve programma met de nationale bevoegde instantie overeenkomen. De vergunninghouder moet er bij de introductie voor zorgen dat alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die naar verwachting Vimizim zullen gebruiken en/of voorschrijven, worden voorzien van een educatief pakket.

Het educatief pakket dient het volgende te bevatten:

- Samenvatting van de productkenmerken en bijsluiter
- Educatief materiaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Het educatieve materiaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dient een stap-voor-staphandleiding te zijn voor het doseren en toedienen, dat de volgende belangrijke elementen bevat:

- berekening van de dosis en het infusievolume
- berekening van de infusiesnelheid
- het risico van anafylaxie en ernstige allergische reacties en de maatregelen die noodzakelijk zijn om het te beperken:
 - alle patiënten dienen antihistaminica te ontvangen met of zonder antipyretica 30–60 minuten voor aanvang van de infusie
 - geschikte medische ondersteuning moet gemakkelijk beschikbaar zijn als VIMIZIM® wordt toegediend
 - de noodzaak om de infusie onmiddellijk stop te zetten en met de juiste medische behandeling te beginnen als deze reacties zich voordoen

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder neemt onderstaande maatregelen, binnen het gestelde tijdschema:

Beschrijving	Uiterste datum
Het opzetten van een register voor MPS IVA om de veiligheid en werkzaamheid van elosulfase alfa op lange termijn te beoordelen.	Indienen van het definitieve onderzoeksrapport: maart 2025

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vimizim 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
elosulfase alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 5 ml elosulfase alfa in 5 ml oplossing (1 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumacetaatrihydraat;
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat;
Argininehydrochloride;
Sorbitol (E420);
Polysorbaat 20;
Water voor injecties;
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon
5 mg/5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik na verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/914/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON 5 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Vimizim 1 mg/ml steriel concentraat
elosulfase alfa
Voor intraveneus gebruik na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 mg/5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Vimizim 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie elosulfase alfa

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vimizim en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vimizim en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Vimizim bevat een enzym met de naam elosulfase alfa; het behoort tot een groep geneesmiddelen die bekend staan als enzymvervangende therapieën. Het wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen met mucopolysaccharidose Type IVA (de ziekte MPS IVA, ook bekend als Morquio A-syndroom).

Mensen met de ziekte MPS IVA hebben ofwel helemaal geen of niet voldoende N-acetylgalactosamine-6-sulfatase, een enzym dat specifieke stoffen in het lichaam afbreekt, zoals keratansulfaat, die in vele weefsels van het lichaam worden aangetroffen, waaronder in kraakbeen en bot. Als gevolg hiervan worden deze stoffen niet afgebroken en verwerkt door het lichaam, zoals dat zou moeten. Ze stapelen zich op in de weefsels, verstoren de normale functie en veroorzaken de symptomen van MPS IVA, zoals moeite met lopen, problemen met de ademhaling, een kleine gestalte en gehoorverlies.

Hoe werkt Vimizim?

Dit geneesmiddel vervangt het natuurlijke enzym N-acetylgalactosamine-6-sulfatase dat bij patiënten met MPS IVA ontbreekt. Aangetoond werd dat de behandeling het lopen verbetert en de concentraties keratansulfaat in het lichaam verlaagt. Dit geneesmiddel kan de symptomen van MPS IVA verbeteren.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u Vimizim niet gebruiken?

- U heeft levensbedreigende allergische reacties op één van de stoffen in dit geneesmiddel gehad. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Wanneer u met Vimizim wordt behandeld, kunt u infusiereacties krijgen. Een infusiereactie is een bijwerking, waaronder een allergische reactie, die optreedt tijdens de infusie of binnen een dag na de infusie (zie rubriek 4). Wanneer u een dergelijke reactie ondervindt, **moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.**
- Als u tijdens uw infusie een allergische reactie heeft, kan uw arts uw infusie vertragen of stopzetten. Uw arts kan u ook aanvullende geneesmiddelen geven om eventuele allergische reacties te behandelen (bv. antihistaminica en/of corticosteroïden).
- Als u rugpijn, een verdoofd gevoel in uw armen of benen, of een gebrek aan controle over uw plassen of stoelgang ondervindt, **moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.** Deze problemen kunnen deel uitmaken van de ziekte en kunnen worden veroorzaakt door druk op uw ruggenmerg.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vimizim nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

U mag geen Vimizim gebruiken tijdens de zwangerschap, tenzij dit duidelijk nodig is. Het is niet bekend of Vimizim wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bespreek met uw arts of de voordelen van het gebruik van Vimizim opwegen tegen het potentiële risico voor uw pasgeboren baby tijdens de borstvoeding. Het is niet bekend of Vimizim invloed heeft op de vruchtbaarheid bij de mens. Er werd geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen bij dieren.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er werd bij sommige patiënten duizeligheid vastgesteld tijdens de Vimizim-infusie. Vertel het uw arts als u zich duizelig voelt na uw infusie, zeker voordat u gaat autorijden of een machine gebruikt waarbij duizeligheid gevaarlijk kan zijn.

Vimizim bevat natrium en sorbitol (E420)

Dit middel bevat 8 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon van 5 ml. Dit komt overeen met 0,4% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Dit middel bevat 100 mg sorbitol per injectieflacon van 5 ml, wat overeenkomt met 40 mg/kg. Sorbitol is een bron van fructose. Als u (of uw kind) erfelijke fructose-intolerantie heeft, een zeldzame erfelijke aandoening, mag u (of uw kind) dit middel niet toegediend krijgen, tenzij dit met uw arts is besproken. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie kunnen fructose niet afbreken. Dat kan ernstige bijwerkingen veroorzaken.

Als u (of uw kind) erfelijke fructose-intolerantie heeft, moet u dit aan uw arts melden voordat u (of uw kind) dit geneesmiddel toegediend krijgt. Meld het ook aan uw arts als uw kind zoete voedingsmiddelen of dranken niet meer verdraagt doordat uw kind misselijk wordt of moet braken of doordat uw kind last krijgt van onaangename verschijnselen zoals een opgeblazen gevoel, maagkrampen of diarree.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Uw arts of verpleegkundige zal Vimizim via een infusie in een van de bloedvaten aan u toedienen.

Het geneesmiddel moet vóór het toedienen worden verdund. Uw arts of verpleegkundige zal u voorafgaand aan de behandeling bepaalde geneesmiddelen geven om allergische reacties te verminderen en u kunt ook geneesmiddelen krijgen om koorts onder controle te houden.

Dosering

De dosering die u krijgt, is gebaseerd op uw lichaamsgewicht. Het aanbevolen doseringsschema voor volwassenen en kinderen is 2 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal per week, gegeven via een druppelinfuus in een ader (intraveneuze infusie). Elke infusie zal gedurende ongeveer 4 uur worden gegeven. De behandeling met Vimizim kan zo jong mogelijk worden begonnen en is bedoeld voor langdurig gebruik.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen werden hoofdzakelijk waargenomen terwijl de patiënten het geneesmiddel kregen of kort nadien ('infusiereacties'). De meest ernstige bijwerkingen waren ernstige allergische reacties (werden zelden waargenomen – kunnen bij maximaal 1 op de 100 personen voorkomen) en licht tot matig ernstig braken (zeer vaak waargenomen – kan bij meer dan 1 op de 10 personen voorkomen). Symptomen van een allergische reactie zijn onder meer uitslag, jeuk of netelroos op de huid (vaak waargenomen – kunnen bij maximaal 1 op de 10 personen voorkomen). **Als u moeite met slikken of praten, ernstige kortademigheid of een piepende ademhaling, zwelling van het gezicht of de lippen, duizeligheid of een zwakke pols krijgt, kan dat een symptoom van een ernstige allergische reactie zijn en moet u dat onmiddellijk melden aan uw arts.** Afhankelijk van de ernst van de bijwerking kan uw arts de infusie vertragen of tijdelijk stopzetten en/of u aanvullende geneesmiddelen geven om de effecten van een ernstige allergische reactie te verminderen (bv. antihistaminica en/of corticosteroiden) of om koorts te doen dalen (koortswerende middelen).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn symptomen van infusiereacties, zoals hoofdpijn, misselijkheid, koorts, rillingen en maagpijn. Andere zeer vaak voorkomende bijwerkingen waren diarree, mond- en keelpijn, duizeligheid en moeite met ademen.

Een vaak voorkomende bijwerking die werd waargenomen, was spierpijn.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacons:

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de oplossing is verkleurd of zichtbare deeltjes bevat.

Na verdunning:

Zodra het product is verdund, moet het onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tijdens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; normaal mogen deze niet meer bedragen dan 24 uur bij 2°C – 8°C, gevolgd door maximaal 24 uur bij 23°C – 27°C tijdens toediening.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof is elosulfase alfa. Elke ml concentraat bevat 1 mg elosulfase alfa. Elke injectieflacon van 5 ml bevat 5 mg elosulfase alfa.
- De andere stoffen zijn: natriumacetaatrihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, argininehydrochloride, sorbitol, polysorbaat 20 en water voor injecties (zie rubriek 2 onder 'Vimizim bevat natrium en sorbitol (E420)').

Hoe ziet Vimizim eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vimizim wordt geleverd als concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat). Het heldere tot licht opaalachtige en kleurloze tot lichtgele concentraat moet vrij zijn van zichtbare deeltjes.

Verpakkingsgrootten: 1 injectieflacon van 5 ml.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>). Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziekten en hun behandelingen.

<----->

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Vimizim mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen in dezelfde infusie, behalve de hieronder vermelde geneesmiddelen.

Elke injectieflacon Vimizim is alleen voor eenmalig gebruik bestemd. Vimizim moet met een aseptische techniek worden verdund met natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor infusie. De verdunde Vimizim-oplossing wordt aan patiënten toegediend met een infusieset. Er kan een infusieset met een in-line filter van 0,2 µm gebruikt worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bereiding van de Vimizim-infusie (gebruik een aseptische techniek)

- Het aantal injectieflacons dat moet worden verdund op basis van het gewicht van de individuele patiënt moet worden bepaald en vooraf uit de koelkast worden gehaald om ze op een temperatuur van 23°C – 27°C te laten komen. Verhit de injectieflacons niet en warm ze niet op in de magnetron. Het aanbevolen doseringsschema is 2 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal per week toegediend via een druppelinfuus in een ader (via intraveneuze infusie). Elke infusie zal ongeveer 4 uur in beslag nemen.
 - Patiëntgewicht (kg) vermenigvuldigd met 2 (mg/kg) = patiëntdosis (mg)
 - Patiëntdosis (mg) gedeeld door 1 (mg/ml concentraat Vimizim) = totaal aantal ml Vimizim
 - Totaal aantal (ml) Vimizim gedeeld door 5 ml per injectieflacon = totaal aantal injectieflacons
- Het berekende totale aantal injectieflacons wordt afgerond naar de volgende volledige injectieflacon.
- Neem een infusiezak met natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor infusie die geschikt is voor intraveneuze toediening. Het totale volume van de infusie wordt bepaald door het lichaamsgewicht van de patiënt.
 - Patiënten die minder dan 25 kg wegen moeten een totaal volume van 100 ml krijgen.
 - Patiënten die 25 kg of meer wegen moeten een totaal volume van 250 ml krijgen.
- Vóór de verdunning moet elke injectieflacon worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. De heldere tot licht opaalachtige en kleurloze tot lichtgele oplossing moet vrij zijn van zichtbare deeltjes. De injectieflacons niet schudden.
- Uit een infusiezak van 100 ml of 250 ml moet een volume natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor infusie worden opgezogen en afgevoerd, dat gelijk is aan het totale volume Vimizim dat moet worden toegevoegd
- Het berekende volume Vimizim wordt langzaam en voorzichtig opgezogen uit het correcte aantal injectieflacons; hierbij moet krachtige beweging worden vermeden.
- Het volume Vimizim moet langzaam aan de natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor infusie worden toegevoegd.

Wanneer verdund met 100 ml natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor infusie zal de initiële snelheid 3 ml/uur zijn. De infusiesnelheid zal om de 15 minuten worden verhoogd als volgt: eerst wordt de snelheid verhoogd tot 6 ml/uur, dan wordt de snelheid om de 15 minuten verhoogd in stappen van 6 ml/uur tot een maximale snelheid van 36 ml/uur is bereikt.

Wanneer verdund met 250 ml natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor infusie zal de initiële snelheid 6 ml/uur zijn. De infusiesnelheid zal om de 15 minuten worden verhoogd als volgt: eerst wordt de snelheid verhoogd tot 12 ml/uur, dan wordt de snelheid om de 15 minuten verhoogd in stappen van 12 ml/uur tot een maximale snelheid van 72 ml/uur is bereikt.

Patiëntgewicht (kg)	Totaal infusievolumen (ml)	Stap 1 Initiële infusiesnelheid 0-15 minuten (ml/uur)	Stap 2 15-30 minuten (ml/uur)	Stap 3 30-45 minuten (ml/uur)	Stap 4 45-60 minuten (ml/uur)	Stap 5 60-75 minuten (ml/uur)	Stap 6 75-90 minuten (ml/uur)	Stap 7 90+ minuten (ml/uur)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

De infusiesnelheid kan worden verhoogd zolang de patiënt dit verdraagt.

8. De verdunde oplossing moet voorzichtig worden gemengd vóór de infusie.
9. De verdunde oplossing moet vóór gebruik visueel worden gecontroleerd op fijne deeltjes. Niet gebruiken indien de oplossing is verkleurd of er zich zichtbare fijne deeltjes in de oplossing bevinden.
10. De verdunde oplossing moet onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; normaal mogen deze niet meer bedragen dan 24 uur bij 2°C – 8°C, gevolgd door maximaal 24 uur bij 23°C – 27°C tijdens de toediening.