

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vimizim 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 1 mg elosulfase alfa*. Hvert hetteglass på 5 ml inneholder 5 mg elosulfase alfa.

*Elosulfase alfa er en rekombinant form av humant N-acetylgalaktosamin-6-sulfatase (rhGALNS) og produseres ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert hetteglass på 5 ml inneholder 8 mg natrium og 100 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).
Oppløsningen er klar til svakt opaliserende, og fargeløs til svakt gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vimizim er indisert til behandling av mukopolysakkaridose type IVA (Morquio A-syndrom, MPS IVA) hos pasienter i alle aldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av pasienter med MPS IVA eller andre arvelige stoffskiftesykdommer. Administrasjon av Vimizim bør utføres av helsepersonell med riktig opplæring og som kan håndtere medisinske akutsituasjoner. Administrasjon hjemme hos pasienten under tilsyn av helsepersonell med relevant opplæring kan vurderes for pasienter som tåler infusjonene godt.

Dosering

Den anbefalte dosen elosulfase alfa er 2 mg/kg kroppsvekt administrert én gang ukentlig. Det totale infusjonsvolumet skal administreres i løpet av omtrent 4 timer (se tabell 1).

På grunn av muligheten for overfølsomhetsreaksjoner på elosulfase alfa bør pasienter 30 til 60 minutter før infusjonsstart få antihistaminer med eller uten antipyretika (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Sikkerhet og effekt av Vimizim hos pasienter over 65 år har ikke blitt fastslått, og ingen alternative behandlingsanbefalinger kan gis for disse pasientene. Det er ikke kjent om eldre pasienter reagerer annerledes enn yngre pasienter.

Pediatrik populasjon

Doseringen i den pediatrike populasjonen er den samme som hos voksne. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og pkt. 5.1.

Administrasjonsmåte

Kun til intravenøs infusjon.

Pasienter som veier mindre enn 25 kg skal få et totalt volum på 100 ml. Når det fortynnes i 100 ml skal infusjonshastigheten være 3 ml/time. Infusjonshastigheten kan økes hvert 15. minutt hvis det tåles: først økes hastigheten til 6 ml/time, deretter økes hastigheten hvert 15. minutt med 6 ml/time per gang til en maksimal hastighet på 36 ml/time.

Pasienter som veier 25 kg eller mer skal få et totalt volum på 250 ml. Når det fortynnes i 250 ml skal infusjonshastigheten være 6 ml/time. Infusjonshastigheten kan økes hvert 15. minutt hvis det tåles: først økes hastigheten til 12 ml/time, deretter økes hastigheten hvert 15. minutt med 12 ml/time per gang til en maksimal hastighet på 72 ml/time.

Tabell 1: Anbefalt infusjonsvolum og hastighet*

Pasientens vekt (kg)	Totalt infusjonsvolum (ml)	Trinn 1 Første infusjons-hastighet 0-15 min. (ml/t)	Trinn 2 15-30 min. (ml/t)	Trinn 3 30-45 min. (ml/t)	Trinn 4 45-60 min. (ml/t)	Trinn 5 60-75 min. (ml/t)	Trinn 6 75-90 min. (ml/t)	Trinn 7 90+ min. (ml/t)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

* Infusjonshastighet kan økes dersom det tåles av pasienten.

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Livstruende overfølsomhet (anafylaktisk reaksjon) overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Anafylaksi og alvorlige allergiske reaksjoner

Anafylaksi og alvorlige allergiske reaksjoner er blitt rapportert i kliniske studier. Derfor skal passende medisinsk hjelp være lett tilgjengelig når elosulfase alfa administreres. Dersom slike reaksjoner opptrer, skal infusjonen stoppes og passende medisinsk behandling igangsettes umiddelbart. Gjeldende medisinske standarder for akuttbehandling skal følges. Hos pasienter som tidligere har fått allergiske reaksjoner under infusjonen, bør det forsiktighet utvises ved ny administrering.

Infusjonsreaksjoner

Infusjonsreaksjoner var de vanligste bivirkninger som ble observert i kliniske studier. Infusjonsreaksjoner kan også omfatte allergiske reaksjoner. Pasienter bør før infusjonen få antihistaminer med eller uten antipyretika (se pkt. 4.2). Behandling av infusjonsreaksjoner skal være basert på reaksjonens alvorlighetsgrad og kan være nedsatt hastighet eller midlertidig avbrytelse av infusjonen, og/eller administrasjon av ytterligere antihistaminer, antipyretika og/eller kortikosteroider. Dersom alvorlige infusjonsreaksjoner opptrer, skal infusjonen stoppes og passende medisinsk behandling igangsettes umiddelbart. Ny administrering etter en alvorlig reaksjon bør utføres med forsiktighet og under nøye overvåking av den behandlende legen.

Ryggmargskompresjon

Ryggmargskompresjon ("spinal/cervical cord compression", SCC) ble i kliniske studier sett både hos pasienter som fikk Vimizim og pasienter som fikk placebo. Pasienter bør kontrolleres med tanke på tegn og symptomer på ryggmargskompresjon (bl.a. ryggsmerte, lammelse av lemmer nedenfor kompresjonsnivået, urin- og avføringsinkontinens) og behandles deretter.

Kosthold med lavt natriuminhold

Dette legemidlet inneholder 8 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 0,4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person og administreres i en infusjonsvæske med 9 mg/mg (0,9 %) natriumklorid (se pkt. 6.6).

Sorbitol (E420)

Dette legemidlet inneholder 100 mg sorbitol i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 40 mg/kg. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke gis dette legemidlet uten at det er strengt nødvendig.

Babyer og barn (under 2 år) har kanskje ennå ikke fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse. Legemidler (som inneholder sorbitol/fruktose) gitt intravenøst, kan være livstruende. Behandlingens fordel for barnet sammenlignet med de assosierte risikoene må evalueres grundig før behandling.

En detaljert sykdomshistorie med symptomer på medfødt fruktoseintoleranse skal registreres for hver enkelt pasient før legemidlet gis til pasienten.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data tilgjengelig på bruk av Vimizim hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter når det gjelder graviditet eller utvikling av embryo eller foster (se pkt. 5.3). Disse studiene har imidlertid begrenset relevans. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Vimizim under graviditet hvis ikke helt nødvendig.

Amming

Tilgjengelige data vedrørende reproduksjon hos dyr har vist utskillelse av elosulfase alfa i morsmelk. Det er ikke kjent om elosulfase alfa skilles ut i morsmelk hos mennesker, men systemisk eksponering via morsmelk forventes ikke. På grunn av mangel på data hos mennesker bør Vimizim kun administreres til ammende kvinner dersom den mulige fordelene anses å oppveie den mulige risikoen for barnet.

Fertilitet

Det er ikke observert nedsatt fertilitet i ikke-kliniske studier med elosulfase alfa (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vimizim har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet er rapportert som en infusjonsrelatert reaksjon, men hvis svimmelhet oppstår etter infusjonen kan det påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Vurderingen av bivirkninger er basert på eksponeringen av 176 pasienter med MPS IVA i alderen 5 til 57 år for 2 mg/kg elosulfase alfa én gang ukentlig (n=58), 2 mg/kg elosulfase alfa én gang annenhver uke (n=59) eller placebo (n=59) i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie.

Majoriteten av bivirkningene i kliniske studier var infusjonsreaksjoner, definert som reaksjoner etter initiering av infusjonen frem til slutten av dagen etter infusjonen. Det ble observert alvorlige infusjonsreaksjoner i kliniske studier, blant annet anafylaksi, overfølsomhet og oppkast. De vanligste symptomene av infusjonsreaksjoner (opptrer hos $\geq 10\%$ av pasientene som behandles med Vimizim og ytterligere $\geq 5\%$ sammenlignet med placebo) var hodepine, kvalme, oppkast, pyreksi, frysninger og magesmerter. Infusjonsreaksjoner var som regel milde eller moderate, og hyppigheten var større i de første 12 behandlingssukene og viste en tendens til å bli mindre etter hvert.

Bivirkningstabell

Dataene i tabell 2 beskriver bivirkninger hos pasienter behandlet med Vimizim i kliniske utprøvinger.

Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene listet opp etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger hos pasienter behandlet med Vimizim

MedDRA- organklasser	Foretrukket term ifølge MedDRA	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaksi	Mindre vanlige
	Overfølsomhet	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige
	Svimmelhet	Svært vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Svært vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, oppkast, orofaryngeale, smerter, smerter i øvre abdomen, smerter i abdomen, kvalme	Svært vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi	Vanlige
	Frysninger	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi	Svært vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunogenitet

Alle pasientene i kliniske utprøvinger produserte antistoffer mot elosulfase alfa. Omtrent 80 % av pasientene produserte nøytraliserende antistoffer som kan hindre at elosulfase alfa binder seg til den kation-uavhengige mannose-6-fosfatreseptoren. Vedvarende forbedringer i effektmål og redusert konsentrasjon av keratansulfat (KS) i urin ble observert over tid i alle utprøvinger, til tross for forekomst av antistoffer mot elosulfase alfa. Det ble ikke funnet sammenheng mellom høyere antistofftiter eller positivt resultat for nøytraliserende antistoff og reduksjoner i effektmål eller opptreden av anafylaksi eller andre overfølsomhetsreaksjoner. IgE-antistoffer mot elosulfase alfa ble detektert hos ≤ 10 % av behandlede pasienter og har, men ikke alltid, blitt relatert til anafylaksi eller andre overfølsomhetsreaksjoner og/eller seponering av behandling.

Pediatrik populasjon

Hos pasienter < 5 år var den generelle sikkerhetsprofilen til Vimizim ved 2 mg/kg/uke konsistent med sikkerhetsprofilen til Vimizim observert hos eldre barn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Elosulfase alfa ble i kliniske studier undersøkt i doser opptil 4 mg/kg per uke, og ingen spesifikke tegn eller symptomer ble identifisert i etterkant av de høyere dosene. Ingen forskjeller i sikkerhetsprofilen ble observert (Se pkt. 4.4 og 4.8 for behandling av bivirkninger).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre produkter/enzymer for fordøyelseskanal og metabolisme ATC-kode: A16AB12.

Virkningsmekanisme

Mukopolysakkaridoser bidrar til en gruppe lysosomale avleirings sykdommer som forårsakes av mangelen på spesifikke lysosomale enzymer som kreves for metabolismen av glykosaminoglykaner (GAG). MPS IVA er kjennetegnet av fravær eller markert reduksjon av *N*-acetylgalaktosamine-6-sulfatase-aktivitet. Den reduserte sulfataseaktiviteten fører til en akkumulering av GAG-substrater, KS og kondroitin-6-sulfat (K6S) i den lysosomale delen av celler i hele kroppen. Akkumuleringen resulterer i utstrakt forstyrrelse av celle-, vevs- og organfunksjoner. Elosulfase alfa skal sørge for tilførsel av det eksogene enzymet *N*-acetylgalaktosamin-6-sulfatase som blir tatt opp i lysosomene og øker kataboliseringen av GAG-er, KS og K6S. Cellenes enzymopptak i lysosomer medieres av kation-uavhengig mannose-6-fosfatreseptorer og fører til gjenopptatt GALNS-aktivitet og clearance av KS og K6S.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske studier av Vimizim vurderte virkningen av behandlingen på de systemiske utslagene av MPS IVA på flere felt, blant annet utholdenhet, respiratorisk funksjon, veksthastighet og mobilitet, samt KS-konsentrasjon i urin.

I seks kliniske studier ble til sammen 235 pasienter med MPS IVA registrert og behandlet med Vimizim.

Sikkerhet og effekt av Vimizim ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, klinisk fase III-studie med 176 pasienter med MPS IVA i alderen 5 til 57 år. Flertallet av pasientene var korte av vekst, hadde nedsatt utholdenhet og symptomer i muskler og skjelett. Pasienter som kunne gå mer enn 30 meter (m), men mindre enn 325 m i en 6 minutters gangtest (6MWT, 6 Minute Walk Test) ved baselinje ble inkludert i studien.

Pasientene ble behandlet med elosulfase alfa 2 mg/kg én gang per uke (n=58) eller 2 mg/kg annenhver uke (n=59), eller placebo (n=59) i totalt 24 uker. Alle pasientene fikk antihistaminer før hver infusjon. Primært endepunkt var endring i forhold til baselinje i 6MWT-avstand sammenlignet med placebo i uke 24. Sekundære endepunkter var endring i forhold til baselinje i 3 minutters trappegåing (3MSCT, 3 Minute Stair Climb Test) og KS-konsentrasjon i urin i uke 24. Deretter ble 173 pasienter inkludert i en forlengelsesstudie der pasientene fikk 2 mg/kg elosulfase alfa ukentlig eller 2 mg/kg annenhver uke, og når resultatene fra uke 24 ble kjent ble alle satt på 2 mg/kg ukentlig.

De primære og sekundære endepunktene ble evaluert i uke 24 (se tabell 3). Den modellerte behandlingseffekten på 6MWT-avstand, sammenlignet med placebo, var 22,5 m (KI₉₅, 4,0, 40,9; p = 0,0174) for behandlingsskjemaet 2 mg/kg per uke. Den modellerte behandlingseffekten på antall trapper per minutt, sammenlignet med placebo, var 1,1 trapper/minutt (KI₉₅, -2,1, 4,4; p = 0,4935) for behandlingsskjemaet 2 mg/kg per uke. Den modellerte behandlingseffekten på endring (i prosent) i KS-konsentrasjon i urin, sammenlignet med placebo, var -40,7 % (KI₉₅, -49,0, -32,4; p < 0,0001) for behandlingsskjemaet 2 mg/kg per uke. Forskjellen var størst mellom placebo-gruppen og gruppen med ukentlige behandlinger for alle endepunkter. Resultatene fra behandlingsskjemaet annenhver uke for 6MWT-avstand eller antall trapper per minutt var sammenlignbare med placebo.

Tabell 3: Resultater fra placebo-kontrollert klinisk studie med 2 mg/kg/uke

	Vimizim			Placebo			Vimizim kontra placebo
	Baselinje	Uke 24	Endring	Baselinje	Uke 24	Endring	
N	58	57*	57	59	59	59	Endringsforskjell
6-minutters gangtest (meter)							
Gjennomsnitt ± 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 (KI ₉₅ , 4,0, 40,9) (p = 0,0174)
Modellbasert gjennomsnitt[‡] (95 % KI) p-verdi							
3-minutters trappegåing (trapper/minutt)							
Gjennomsnitt ± 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 (KI ₉₅ , -2,1, 4,4) (p = 0,4935)
Modellbasert gjennomsnitt[‡] (95 % KI) p-verdi							

* En pasient i Vimizim-gruppen stoppet etter 1 infusjon

‡ Modellbasert gjennomsnitt av Vimizim kontra placebo, justert for baselinje

Ytterligere forlengelsesstudier hvor pasienter fikk elosulfase alfa 2 mg/kg ukentlig, viste at den første forbedringen i utholdenhet og vedvarende reduksjon i KS-konsentrasjon i urin holdt seg i opptil 156 uker.

Pediatrik populasjon

Det er viktig å initiere behandling så tidlig som mulig.

Flertallet av pasientene som i kliniske studier ble behandlet med Vimizim var barn eller ungdom (5-17 år). I en åpen studie fikk 15 pediatriske pasienter med MPS IVA under 5 år (9 måneder til < 5 år) 2 mg/kg Vimizim én gang i uken i 52 uker. Pasientene fortsatte med en oppfølgende langtids-, observasjonstudie på minst 52 uker, totalt 104 uker. Resultatene vedrørende sikkerheten og farmakodynamikken for disse pasientene er konsistent med resultatene som ble observert hos pasienter de første 52 ukene (se pkt. 4.8). Gjennomsnittet ved baselinje (\pm SD) for normalisert stående høyde z-score var -1,6 (\pm 1,61). Etter de første 52 ukene med behandling var den normaliserte stående høyde z-score -1,9 (\pm 1,62). Ved uke 104 var gjennomsnittet (\pm SD) til den normaliserte stående høyde z-score -3,1 (\pm 1,13).

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Vimizim i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved MPS IVA. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske parametrene for elosulfase alfa ble evaluert hos 23 pasienter med MPS IVA som i 22 uker fikk ukentlige intravenøse infusjoner med 2 mg/kg elosulfase alfa i omtrent 4 timer, og parametrene for uke 0 og uke 22 ble sammenlignet. I uke 22 økte gjennomsnittlig AUC_{0-t} og C_{maks} med henholdsvis 181 % og 192 % sammenlignet med uke 0.

Tabell 4: Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetisk parameter	Uke 0 Gjennomsnitt (SD)	Uke 22 Gjennomsnitt (SD)
AUC_{0-t} , minutt \cdot μ g/ml*	238 (100)	577 (416)
C_{maks} , μ g/ml†	1,49 (0,534)	4,04 (3,24)
CL, ml/minutt/kg‡	10,0 (3,73)	7,08 (13,0)
$t_{1/2}$, minutt§	7,52 (5,48)	35,9 (21,5)
T_{maks} , minutt¶	172 (75,3)	202 (90,8)

* AUC_{0-t} , areal under kurven plasmakonsentrasjon/tid fra tidspunkt null til tidspunkt for siste målbare konsentrasjon;

† C_{maks} , maksimal observert plasmakonsentrasjon;

‡ CL, total clearance av elosulfase alfa etter intravenøs administrasjon;

§ $t_{1/2}$, eliminasjonshalveringstid;

¶ T_{maks} , tid fra null til maksimal plasmakonsentrasjon

Biotransformasjon

Elosulfase alfa er et protein og det forventes at det metaboliseres ved hjelp av hydrolyse av peptider. Det forventes derfor ikke at en forverring av leverfunksjonen påvirker de farmakokinetiske egenskapene til elosulfase alfa.

Eliminasjon

Renal eliminasjon av elosulfase alfa er antatt å være en mindre viktig utskillellesvei. Gjennomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) økte fra 7,52 minutter i uke 0 til 35,9 minutter i uke 22. Mannlige og kvinnelige pasienter hadde sammenlignbar elosulfase alfa-clearance, og clearance i uke 22 hadde ingen korrelasjon med alder eller vekt. Innvirkningen av antistoffer på de farmakokinetiske egenskapene til elosulfase alfa ble evaluert. Det var ingen åpenbar forbindelse mellom total antistofftiter og elosulfase-clearance. Pasienter med positivt resultat for nøytraliserende antistoffer hadde imidlertid reduserte totale clearance (CL)-verdier og forlenget $t_{1/2}$. Til tross for endringen i farmakokinetisk profil hadde forekomsten av nøytraliserende antistoffer ingen påvirkning på farmakodynamikk, effekt eller sikkerhet hos pasientene som ble behandlet med elosulfase alfa. Det var ingen tegn på akkumulering av elosulfase alfa i plasma etter ukentlig administrering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi der man vurderte sentralnervesystemet, respirasjonssystemet og det kardiovaskulære systemet, toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering hos rotter og aper, eller fertilitet og utviklingen av embryo eller foster hos rotter eller kaniner. Evalueringen av studien av peri- og postnatal utvikling hos rotter er forstyrret på grunn av etterfølgende administrering av DPH, og har derfor begrenset relevans.

Langvarige dyrestudier for evaluering av karsinogent potensial eller studier for evaluering av mutagent potensial er ikke blitt utført med elosulfase alfa. Reproduksjonsstudier er blitt utført med rotter ved doser opptil 10 ganger dosen som brukes hos mennesker, uten tegn på nedsatt fertilitet eller reproduksjonsevne.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumacetat, trihydrat
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Argininhydroklorid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 20
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter fortykning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er dokumentert i opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C etterfulgt av opptil 24 timer ved 23 °C – 27 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør det fortynnede produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstiden og -betingelsene under bruk brukerens ansvar, og bør vanligvis ikke overskride 24 timer ved 2 °C – 8 °C etterfulgt av opptil 24 timer ved 23 °C – 27 °C under administrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klart hetteglass av glass (type I) med butylgummipropp og en flip-off-forsegling (aluminium) med plasthette.

Pakningsstørrelser: 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvert Vimizim-hetteglass er kun til engangsbruk. Vimizim skal fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning ved hjelp av aseptisk teknikk. Den fortynnete oppløsningen administreres ved hjelp av et infusjonssett. Et infusjonssett med 0,2 µm in-line filter er egnet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Klargjøring av Vimizim-infusjonen

Det skal brukes aseptiske teknikker.

Vimizim skal fortynnes før administrering.

Antall hetteglass som skal fortynnes er avhengig av pasientens vekt. Den anbefalte dosen er 2 mg per kg.

1. Antall hetteglass som skal fortynnes beregnes med grunnlag i pasientens vekt og den anbefalte dosen av 2 mg/kg som følger:
 - Pasientens vekt (kg) ganger 2 (mg/kg) = dosen som skal gis pasienten (mg)
 - Dosen som skal gis pasienten (mg) delt på 1 (mg/ml konsentrasjon av Vimizim) = totalt antall ml Vimizim
 - Total mengde (ml) Vimizim delt på 5 ml per hetteglass = totalt antall hetteglass
2. Beregnet antall hetteglass rundes av oppover til nærmeste hele hetteglass. Rett antall hetteglass tas ut av kjøleskapet. Hetteglass skal ikke varmes opp eller settes i mikrobølgeovn. Hetteglass skal ikke ristes.
3. Det trengs en infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, som er egnet til intravenøs administrering. Det totale infusjonsvolumet er avhengig av pasientens kroppsvekt.
 - Pasienter som veier mindre enn 25 kg skal få et totalt volum på 100 ml.
 - Pasienter som veier 25 kg eller mer skal få et totalt volum på 250 ml.
4. Før Vimizim trekkes opp skal hvert hetteglass kontrolleres visuelt for partikler og misfarging. Ettersom dette er en proteinløsning kan noe flokkulering (tynne, gjennomskinnelige fibre) forekomme. Vimizim-oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, og fargeløs til svakt gul. Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er misfarget eller inneholder partikler.
5. Et volum av infusjonsvæsken med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), tilsvarende volumet Vimizim-konsentrat som skal tilføres, skal trekkes opp av infusjonsposen og kastes.
6. Det beregnede volumet Vimizim fra det nødvendige antall hetteglass trekkes sakte og forsiktig opp slik at det ikke rister for mye.
7. Vimizim tilsettes sakte i infusjonsposen, forsiktig slik at risting unngås.
8. Infusjonsposen roteres forsiktig slik at Vimizim blir godt fordelt. Oppløsningen skal ikke ristes.
9. Den fortynnete oppløsningen administreres ved hjelp av et infusjonssett. Et infusjonssett utstyrt med 0,2 mikrom in-line filter kan benyttes.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/914/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. april 2014

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemidler underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringer (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency)
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering i hver medlemsstat skal innehaveren av markedsføringstillatelsen avtale innholdet av og formatet til utdanningsprogrammet med den relevante nasjonale myndighet. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alt helsepersonell som skal foreskrive eller bruke Vimizim skal motta en informasjonspakke på lanseringstidspunktet.

Informasjonspakken skal inneholde følgende:

- Preparatomtale og pakningsvedlegg
- Utdanningsmaterieell til helsepersonell

Utdanningsmateriellet for helsepersonell skal være en steg-for-steg doserings- og administrasjonsguide som inneholder informasjon og forklarer de følgende nøkkelementer:

- beregning av dose og infusjonsvolum
- beregning av infusjonsrate
- risikoen for anafylakse og alvorlige allergiske reaksjoner og forholdsreglene som skal til for å minimere risikoen:
 - alle pasienter skal gis antihistaminer med eller uten antipyretika 30-60 minutter før infusjonen startes
 - relevant medisinsk hjelp skal være tilgjengelig når VIMIZIM® gis
 - nødvendigheten av å øyeblikkelig avbryte infusjonen og starte riktige medisinske prosedyrer hvis slike reaksjoner inntreffer

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Opprette et MPS IVA-sykdomsregister for å evaluere langvarig sikkerhet og effekt av elosulfase alfa.	Innsending av endelig rapport for studien: Mars 2025

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vimizim 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
elosulfase alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 5 mg elosulfase alfa i 5 ml løsning (1 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumacetat, trihydrat;
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat;
Argininhydroklorid;
Sorbitol (E420);
Polysorbat 20;
Vann til injeksjonsvæsker;
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
5 mg/5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk etter fortykning

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESEILLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/914/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS, 5 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Vimizim 1 mg/ml sterilt konsentrat
elosulfase alfa
Intravenøs bruk etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk..

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 mg/5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Vimizim 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning elosulfase alfa

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde fra om enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Vimizim er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vimizim
3. Hvordan du bruker Vimizim
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vimizim
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Vimizim er og hva det brukes mot

Vimizim inneholder et enzym som heter elosulfase alfa, som hører til legemiddelgruppen som kalles enzymerstatningsterapier. Det brukes til å behandle voksne og barn med MPS IVA (mukopolysakkaridose type IVA, også kjent som Morquio A-syndrom).

Personer med MPS IVA har enten for lite av eller mangler fullstendig et enzym som heter N-acetylgalaktosamin-6-sulfatase. Det er et enzym som bryter ned spesifikke stoffer i kroppen, f.eks. keratansulfat, som finnes i flere vevstyper i kroppen, blant annet ben og brusk. Dette resulterer i at disse stoffene ikke brytes ned og bearbeides som de skal. Stoffene hopper seg opp i ulike vev og forstyrrer de naturlige prosessene i kroppen. Dette forårsaker symptomene på MPS IVA, som problemer med å gå og puste, kortvoksthet og hårtap.

Hvordan Vimizim virker

Dette legemidlet erstatter det naturlige enzymet N-acetylgalaktosamin-6-sulfatase som MPS IVA-pasienter ikke har. Det viser seg at behandlingen kan forbedre evnen til å gå og å redusere mengden keratansulfat i kroppen. Dette legemidlet kan forbedre symptomene på MPS IVA.

2. Hva du må vite før du bruker Vimizim

Bruk ikke Vimizim

- dersom du har hatt livstruende allergiske reaksjoner overfor elosulfase alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

- Dersom du blir behandlet med Vimizim kan du få infusjonsreaksjoner. En infusjonsreaksjon er enhver bivirkning, inkludert allergiske reaksjoner, som opptrer i løpet av infusjonen eller innen en dag etter infusjonen (se avsnitt 4). Hvis du får en slik reaksjon **skal du ta kontakt med legen umiddelbart**.
- Dersom du får en allergisk reaksjon under infusjonen kan legen redusere infusjonens hastighet, eller stoppe den helt. Legen kan også gi deg andre legemidler til behandling av eventuelle allergiske reaksjoner (f.eks. antihistaminer og/eller kortikosteroider).
- Hvis du får ryggsmarter, nummenhet i armer eller ben, eller mister kontrollen over urin eller avføring **skal du ta kontakt med legen umiddelbart**. Dette er problemer som kan være en del av sykdommen og kan være forårsaket av trykk på ryggmargen.

Andre legemidler og Vimizim

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Du skal ikke motta Vimizim under graviditet hvis ikke helt nødvendig. Det er ikke kjent om Vimizim skilles ut i morsmelk. Snakk med legen om fordelene av behandling med Vimizim er større enn mulige risikoer for barnet ved amming. Det er ikke kjent om Vimizim påvirker fertiliteten hos mennesker. Det ble ikke observert påvirkning av fertiliteten hos dyr.

Kjøring og bruk av maskiner

Svimmelhet har blitt rapportert hos noen pasienter under infusjonen av Vimizim. Fortell legen din hvis du føler deg svimmel etter infusjonen din med Vimizim, spesielt før du kjører bil eller bruker maskiner der det kan være farlig å være svimmel.

Vimizim inneholder natrium og sorbitol (E420)

Dette legemidlet inneholder 8 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass på 5 ml. Dette tilsvarer 0,4 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 100 mg sorbitol i hvert hetteglass på 5 ml. Dette tilsvarer 40 mg/kg. Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, skal du (eller barnet ditt) ikke bruke dette legemidlet med mindre du har drøftet det med legen din. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse kan ikke bryte ned fruktose og dette kan føre til alvorlige bivirkninger.

Før dette legemidlet gis til deg (eller barnet ditt) må du informere legen din, dersom du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse eller hvis barnet ditt ikke lenger kan innta søt mat eller drikke fordi de føler seg dårlige, kaster opp eller opplever ubehag slik som oppblåst mage, magekramper og diaré.

3. Hvordan du bruker Vimizim

Legen din eller sykepleieren vil gi deg Vimizim som infusjon i en vene (blodåre).

Dette legemidlet må fortynnes før det gis. Legen eller sykepleieren vil gi deg noen legemidler før behandlingen for å redusere risikoen for at du får allergiske reaksjoner. Du kan også bli gitt legemidler mot feber.

Dose

Dosen du får er avhengig av kroppsvekten. Den anbefalte dosen for voksne og barn er 2 mg/kg kroppsvekt, og gis én gang ukentlig via et drypp i en vene (intravenøs infusjon) og er den samme for voksne og barn. Hver infusjon tar omtrent 4 timer. Behandling med Vimizim kan igangsettes ved så ung alder som mulig og er beregnet på langvarig bruk.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger ble hovedsakelig sett mens pasientene fikk legemidlet eller kort tid etterpå ("infusjonsreaksjoner"). De alvorligste bivirkningene var alvorlige allergiske reaksjoner (hyppighet mindre vanlig – kan opptre hos opptil 1 av 100 pasienter) og lett til moderat oppkast (hyppighet svært vanlig – kan opptre hos flere enn 1 av 10 pasienter). Symptomer på en allergisk reaksjon er blant annet hudutslett, kløe eller elveblest (hyppighet vanlig – kan opptre hos opptil 1 av 10 pasienter). **Hvis du opplever problemer med å svelge, snakke, alvorlig andpustenhet, hvesing, hevelse i ansiktet eller leppene, svimmelhet eller svak puls, kan dette være symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon, og du må fortelle legen om dette umiddelbart.** Basert på bivirkningens alvorlighetsgrad kommer legen til å redusere eller midlertidig avbryte infusjonen og/eller gi deg andre legemidler for å redusere effekten av en alvorlig allergisk reaksjon (f.eks. antihistaminer og/eller kortikosteroider) eller for å senke feber (antipyretika).

Svært vanlige bivirkninger er blant annet symptomer på infusjonsreaksjoner som hodepine, kvalme, feber, frysninger og magesmerter. Andre svært vanlige bivirkninger var diaré, smerter i munn og svelg, svimmelhet og pustebesvær.

Vanlige bivirkninger som ble observert, var muskelsmerter.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Vimizim

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på forpakningen og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Uåpnede hetteglass:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke Vimizim hvis oppløsningen er misfarget eller du oppdager synlige partikler.

Etter fortykning:

Legemidlet skal brukes umiddelbart etter fortykning. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstiden og -betingelsene brukerens ansvar, og bør vanligvis ikke overskride 24 timer ved 2 °C – 8 °C etterfulgt av opptil 24 timer ved 23 °C – 27 °C under bruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Vimizim

- Virkestoff er elosulfase alfa. Hver ml konsentrat inneholder 1 mg elosulfase alfa. Et hetteglass med 5 ml konsentrat inneholder 5 mg elosulfase alfa.
- Andre innholdsstoffer er natriumacetat (trihydrat), natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, argininhydroklorid, sorbitol, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker (se "Vimizim inneholder natrium og sorbitol (E420)" under pkt. 2).

Hvordan Vimizim ser ut og innholdet i pakningen

Vimizim leveres som konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat). Konsentratet, som er klart til svakt halvgjennomsiktig og fargeløst til svakt gult, skal ikke inneholde synlige partikler.

Pakningsstørrelser: 1 hetteglass på 5 ml.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

<----->
Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Vimizim må ikke blandes med andre legemidler i samme infusjonspose enn de som er angitt nedenfor.

Hvert Vimizim-hetteglass er kun til engangsbruk. Vimizim skal fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning ved hjelp av aseptisk teknikk. Fortynnet Vimizim-oppløsning administreres ved hjelp av et infusjonssett. Et infusjonssett utstyrt med et 0,2 mikrom in-line filter kan benyttes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Klargjøring av Vimizim-infusjon (ved bruk av aseptisk teknikk)

1. Beregn antall hetteglass som skal fortynnes basert på pasientens kroppsvekt, og ta disse på forhånd ut av kjøleskapet for temperering til 23 °C – 27 °C. Hetteglass skal ikke varmes opp eller settes i mikrobølgeovn. Den anbefalte dosen er 2 mg/kg kroppsvekt, og gis én gang ukentlig via et drypp i en vene (intravenøs infusjon). Hver infusjon tar omtrent 4 timer.
 - Pasientens vekt (kg) ganger 2 (mg/kg) = dosen som skal gis pasienten (mg)
 - Dosen som skal gis pasienten (mg) delt på 1 (mg/ml konsentrasjon av Vimizim) = totalt antall ml Vimizim
 - Total mengde (ml) Vimizim delt på 5 ml per hetteglass = totalt antall hetteglass
2. Beregnet antall hetteglass rundes av oppover til nærmeste hele hetteglass.

3. Det trengs en infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, som er egnet til intravenøs administrering. Det totale infusjonsvolumet er avhengig av pasientens kroppsvekt.
 - Pasienter som veier mindre enn 25 kg skal få et totalt volum på 100 ml.
 - Pasienter som veier 25 kg eller mer skal få et totalt volum på 250 ml.
4. Før fortykning skal hvert hetteglass kontrolleres for partikler og misfarging. Oppløsningen, som er klar til svakt opaliserende og fargeløs til svakt gul, skal ikke inneholde synlige partikler. Hetteglass skal ikke ristes.
5. Et volum av infusjonsvæsken med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), tilsvarende det totale volumet Vimizim-konsentrat som skal tilføres, skal trekkes opp av en 100 eller 250 ml infusjonspose og kastes.
6. Det beregnede volumet Vimizim fra det nødvendige antall hetteglass trekkes sakte og forsiktig opp slik at det ikke rister for mye.
7. Vimizim-volumet skal tilsettes sakte i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning.

Når Vimizim fortyknes i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, er starthastigheten 3 ml/time. Infusjonshastigheten økes hvert 15. minutt som følger: først økes hastigheten til 6 ml/time, deretter økes hastigheten hvert 15. minutt med 6 ml/time per gang til en maksimal hastighet på 36 ml/time.

Når Vimizim fortyknes i 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, er starthastigheten 6 ml/time. Infusjonshastigheten økes hvert 15. minutt som følger: først økes hastigheten til 12 ml/time, deretter økes hastigheten hvert 15. minutt med 12 ml/time per gang til en maksimal hastighet på 72 ml/time.

Pasientens vekt (kg)	Totalt infusjonsvolum (ml)	Trinn 1 Første infusjons-hastighet 0-15 min. (ml/t)	Trinn 2 15-30 min. (ml/t)	Trinn 3 30-45 min. (ml/t)	Trinn 4 45-60 min. (ml/t)	Trinn 5 60-75 min. (ml/t)	Trinn 6 75-90 min. (ml/t)	Trinn 7 90+ min. (ml/t)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

Infusjonshastigheten kan økes dersom det tåles av pasienten.

8. Den fortynnede oppløsningen skal blandes forsiktig før infusjon.
9. Den fortynnede oppløsningen skal kontrolleres visuelt for partikler før bruk. Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er misfarget eller inneholder partikler.
10. Den fortynnede oppløsningen skal brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstiden og -betingelsene under bruk brukerens ansvar, og bør vanligvis ikke overskride 24 timer ved 2 °C – 8 °C etterfulgt av opptil 24 timer ved 23 °C – 27 °C under administrering.