

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vimizim 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare ml de soluție conține alfa elosulfază\* 1 mg. Fiecare flacon de 5 ml conține alfa elosulfază 5 mg.

\*Alfa elosulfaza este o formă recombinantă de N-acetilgalactozamină-6-sulfatază (rhGALNS) umană și este produsă în cultură de celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN recombinant.

### Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon de 5 ml conține sodiu 8 mg și sorbitol (E420) 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).  
Soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la palid-gălbui.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Vimizim este indicat pentru tratamentul mucopolizaharidozei tip IVA (sindromul Morquio A, MPS IVA) la pacienții de orice vârstă.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie supravegheat de un medic cu experiență în gestionarea pacienților cu MPS IVA sau alte boli metabolice ereditare. Administrarea de Vimizim trebuie să fie efectuată de către personal medical instruit corespunzător care are capacitatea de a face față urgențelor medicale. Administrarea la domiciliu sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății instruit corespunzător poate fi avută în vedere pentru pacienții care tolerează bine perfuziile.

### Doze

Doza recomandată de alfa elosulfază este de 2 mg/kg de greutate corporală administrată o dată pe săptămână. Volumul total al perfuziei trebuie administrat pe o durată de aproximativ 4 ore (vezi Tabelul 1).

Din cauza posibilelor reacții de hipersensibilitate la alfa elosulfază, pacienților trebuie să li se administreze antihistaminice cu sau fără antipiretice cu 30 - 60 de minute înainte de începerea perfuziei (vezi pct. 4.4).

## Populații speciale

### *Vârstnici (≥ 65 de ani)*

Siguranța și eficacitatea Vimizim la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani nu au fost stabilite și nu se poate face nicio recomandare privind un regim alternativ de tratament la acești pacienți. Nu se cunoaște dacă pacienții vârstnici răspund diferit față de pacienții tineri.

### *Copii și adolescenți*

Dozele la copii și adolescenți sunt la fel ca la adulți. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și pct. 5.1.

## Mod de administrare

Doar pentru perfuzie intravenoasă.

Pacienților care cântăresc mai puțin de 25 kg trebuie să li se administreze un volum total de 100 ml. Atunci când este diluat în 100 ml, viteza de perfuzie inițială trebuie să fie de 3 ml/oră. Viteza de perfuzie poate fi crescută, în funcție de toleranță la fiecare 15 minute, după cum urmează: mai întâi se crește viteza la 6 ml/oră, apoi se crește viteza la fiecare 15 minute cu creșteri de 6 ml/oră până când se atinge o viteză maximă de 36 ml/oră.

Pacienților care cântăresc 25 kg sau mai mult trebuie să li se administreze un volum total de 250 ml. Atunci când este diluat în 250 ml, viteza de perfuzie inițială trebuie să fie de 6 ml/oră. Viteza de perfuzie poate fi crescută în funcție de toleranță, la fiecare 15 minute, după cum urmează: mai întâi se crește viteza la 12 ml/oră, apoi se crește viteza la fiecare 15 minute cu creșteri de 12 ml/oră până când se atinge o viteză maximă de 72 ml/oră.

**Tabelul 1: Volume și viteze de perfuzie recomandate\***

<b>Greutatea pacientului (kg)</b>	<b>Volumul total de perfuzie (ml)</b>	<b>Pasul 1 Viteza de perfuzie inițială 0-15 de minute (ml/oră)</b>	<b>Pasul 2 15-30 de minute (ml/oră)</b>	<b>Pasul 3 30-45 de minute (ml/oră)</b>	<b>Pasul 4 45-60 de minute (ml/oră)</b>	<b>Pasul 5 60-75 de minute (ml/oră)</b>	<b>Pasul 6 75-90 de minute (ml/oră)</b>	<b>Pasul 7 90+ minute (ml/oră)</b>
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

\* Viteza de perfuzie poate fi crescută în funcție de cât tolerează pacientul.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate care pune viața în pericol (reacție anafilactică) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi pct. 4.4).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Anafilaxie și reacții alergice grave

S-au raportat anafilaxie și reacții alergice grave în cadrul studiilor clinice. Prin urmare, trebuie să fie disponibil personal medical instruit corespunzător și echipament adecvat atunci când se administrează alfa elosulfază. În cazul în care apar aceste reacții, se recomandă oprirea imediată a perfuziei și inițierea unui tratament medical adecvat. Trebuie respectate standardele medicale în vigoare privind

tratamentul de urgență. La pacienții care au manifestat reacții alergice în timpul perfuziei, este necesară precauție la readministrare.

### Reacții legate de perfuzie

Reacțiile legate de perfuzie (infusion reactions, IR) au fost reacțiile adverse cel mai frecvent observate în cadrul studiilor clinice. IR pot include reacții alergice. Pacienților trebuie să li se administreze antihistaminice cu sau fără antipiretice înainte de perfuzie (vezi pct. 4.2). Gestionarea IR trebuie efectuată în funcție de gradul de severitate al reacției și să includă încetinirea sau întreruperea temporară a perfuziei și/sau administrarea suplimentară de antihistaminice, antipiretice și/sau corticosteroizi. Dacă apar IR grave, se recomandă oprirea imediată a perfuziei și inițierea unui tratament adecvat. Readministrarea după o reacție gravă trebuie efectuată cu precauție și monitorizare atentă de către medicul curant.

### Compresia măduvei spinării/cervicale

SCC (Spinal/Cervical cord compression [Compresia măduvei spinării/cervicale]) a fost observată atât la pacienții care au primit Vimizim, cât și la cei care au primit placebo în cadrul studiilor clinice. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de SCC (incluzând dureri de spate, paralizia membrelor sub nivelul compresiei, incontinență urinară și a materiilor fecale) și trebuie să li se asigure tratamentul medical adecvat.

### Dietă cu restricție de sodiu

Acest medicament conține 8 mg sodiu per flacon, echivalentul a 0,4% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS, de 2 g de sodiu pentru un adult, și se administrează în soluție pentru perfuzie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (vezi pct. 6.6).

### Sorbitol (E420)

Acest medicament conține 100 mg sorbitol în fiecare flacon, o cantitate echivalentă cu 40 mg/kg. Pacienților cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să li se administreze acest medicament decât dacă este strict necesar.

Nou-născuții și copiii mici (cu vârsta sub 2 ani) pot să nu fie diagnosticați încă cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF). Medicamentele care conțin sorbitol/fructoză și sunt administrate intravenos pot pune în pericol viața. Înaintea tratamentului trebuie să se evalueze îndeaproape beneficiul tratamentului pentru copilul respectiv, în comparație cu riscurile asociate.

Înainte de administrarea acestui medicament trebuie să se consemneze în detaliu istoricul de simptome de IEF al fiecărui pacient.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Pentru Vimizim nu sunt disponibile date privind utilizarea la femeile gravide.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii sau dezvoltării embrio-fetale (vezi pct. 5.3). Totuși, aceste studii au o relevanță limitată. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Vimizim în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

## Alăptarea

Date disponibile privind reproducția la animale au evidențiat excreția de alfa elosulfază în lapte. Nu se cunoaște dacă alfa elosulfaza se excretă în laptele uman, dar nu este de așteptat expunerea sistemică prin intermediul laptelui. Din cauza lipsei de date la oameni, Vimizim trebuie administrat la femei care alăptează doar dacă se consideră că beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru copil.

## Fertilitatea

Nu s-a observat afectarea fertilității în cadrul studiilor non-clinice (vezi pct. 5.3) cu alfa elosulfază.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Vimizim are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat amețeli în timpul perfuziilor; dacă amețelile apar după perfuzie, poate fi afectată capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea reacțiilor adverse este bazată pe expunerea a 176 de pacienți cu MPS IVA, cu vârste cuprinse între 5 și 57 de ani la 2 mg/kg alfa elosulfază o dată pe săptămână (n=58), 2 mg/kg alfa elosulfază o dată la două săptămâni (n=59), sau placebo (n=59) în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo.

Majoritatea reacțiilor adverse din cadrul studiilor clinice au fost IR, care sunt definite ca fiind reacții adverse apărute după inițierea perfuziei și până la sfârșitul zilei de perfuzie. IR grave au fost observate în cadrul studiilor clinice și au inclus anafilaxie, hipersensibilitate și vărsături. Cele mai des întâlnite simptome de IR (care au apărut la  $\geq 10\%$  dintre pacienții tratați cu Vimizim și cu  $\geq 5\%$  mai mult în comparație cu placebo) au fost dureri de cap, greață, vărsături, pirexie, frisoane și dureri abdominale. IR au fost în general ușoare sau moderate, iar frecvența a fost mai mare în primele 12 săptămâni de tratament și au avut tendința de a avea loc mai puțin frecvent în timp.

#### Lista tabulară a reacțiilor adverse

Datele din Tabelul 2 de mai jos descriu reacțiile adverse din cadrul studiilor clinice la pacienții tratați cu Vimizim.

Reacțiile adverse sunt definite în funcție de frecvență astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gradului de severitate.

**Tabelul 2: Reacții adverse la pacienții tratați cu Vimizim**

<b>MedDRA Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>MedDRA Termenul preferat</b>	<b>Frecvența</b>
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie	Mai puțin frecvent
	Hipersensibilitate	Frecvent
Tulburări ale sistemului nervos	Dureri de cap	Foarte frecvent
	Amețeli	Foarte frecvent
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Foarte frecvent

Tulburări gastro-intestinale	Diaree, vărsături, dureri orofaringiene, dureri în abdomenul superior, dureri abdominale, greață	Foarte frecvent
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie	Frecvent
	Frisoane	Foarte frecvent
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie	Foarte frecvent

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Imunogenicitate

Toți pacienții au dezvoltat anticorpi la alfa elosulfază în cadrul studiilor clinice. Aproximativ 80% din pacienți au dezvoltat anticorpi de neutralizare capabili să inhibe alfa elosulfaza să se lege de receptorul manozo-6-fosfat cation-independent. S-au observat îmbunătățiri durabile privind măsurile de eficacitate și reducerile valorii de keratan sulfat (KS) din urină în timp pe parcursul studiilor, în ciuda prezenței anticorpilor anti alfa elosulfază. Nu s-au evidențiat corelații între titruri mai mari de anticorpi sau pozitivitate de anticorpi de neutralizare și reduceri ale măsurătorilor de eficacitate sau apariția anafilaxiei sau a altor reacții de hipersensibilitate. S-au observat anticorpi IgE anti alfa elosulfază la  $\leq 10\%$  din pacienții tratați și care nu au avut complet legătură cu anafilaxia sau alte reacții de hipersensibilitate și/sau retragerea tratamentului.

##### Copii și adolescenți

La pacienții cu vârsta  $< 5$  ani, profilul general de siguranță al Vimizim la 2 mg/kg/săptămână a fost în concordanță cu profilul de siguranță al Vimizim observat la copiii mai mari.

##### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare prezentat, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

S-au cercetat doze de alfa elosulfază de până la 4 mg/kg per săptămână în cadrul studiilor clinice și nu s-au identificat semne sau simptome după dozele mai mari. Nu s-au observat diferențe în profilul de siguranță. Pentru gestionarea reacțiilor adverse, vezi pct. 4.4 și 4.8.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, enzime codul ATC: A16AB12.

#### Mecanism de acțiune

Mucopolizaharidoza cuprinde un grup de tulburări ale stocării lizozomale produse de deficiența unor enzime lizozomale specifice necesare pentru catabolismul glicozaminoglicanilor (GAG). MPS IVA este caracterizată de absența sau reducerea semnificativă a activității enzimei *N*-acetilgalactozamină-6-sulfatază. Deficiența activității enzimei sulfatază duce la acumularea substraturilor de GAG, KS și condroitină 6 sulfat (C6S) în compartimentul lizozomal al celulelor din tot organismul. Acumularea duce la disfuncția generală celulară, a țesuturilor și a organelor. Alfa elosulfaza are scopul de a oferi

enzima exogenă N-acetilgalactozamină-6-sulfatază care va fi absorbită în lizozomi și de a crește catabolismul GAG, KS și C6S. Absorbția de enzime de către celule în lizozomi este mediată de receptorii manozo-6-fosfat cation-independenți, fapt ce duce la restaurarea activității GALNS și a clearance-ului de KS și C6S.

### Eficacitate și siguranță clinică

Studiile clinice efectuate cu Vimizim au evaluat impactul tratamentului asupra manifestărilor sistemice ale MPS IVA pe diferite domenii incluzând rezistența, funcția respiratorie, viteza de creștere, mobilitatea, cât și KS din urină.

În total, 235 de pacienți cu MPS IVA au fost înrolați și expuși la Vimizim în cadrul a șase studii clinice.

Siguranța și eficacitatea Vimizim au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază 3 efectuat pe 176 de pacienți cu MPS IVA, cu vârste cuprinse între 5 și 57 de ani. Majoritatea pacienților au prezentat o talie mică, un nivel afectat al rezistenței și simptome musculo-scheletice. Pacienții care, la momentul începerii studiului, au putut parcurge o distanță mai mare de 30 de metri (m) dar mai mică de 325 m în cadrul testului de mers pe jos 6 minute (Minute Walk Test, MWT), au fost înrolați în studiu.

Pacienții au primit alfa elosulfază 2 mg/kg o dată pe săptămână (n=58) sau 2 mg/kg o dată la două săptămâni (n=59), sau placebo (n=59) pe o perioadă totală de 24 de săptămâni. Toți pacienții au fost tratați cu antihistaminice înainte de fiecare perfuzie. Criteriul principal de evaluare a fost reprezentat de modificarea față de valoarea inițială în săptămâna 24 privind distanța parcursă în cadrul testului de mers pe jos 6 minute în comparație cu placebo. Criteriile secundare de evaluare au fost reprezentate de modificarea față de valoarea inițială în săptămâna 24 privind testul de 3 minute de urcare a treptelor (Minute Stair Climb Test, MSCT) și valorile de KS din urină. În total, 173 de pacienți au fost înrolați ulterior în cadrul studiului de prelungire în care pacienții au primit 2 mg/kg de alfa elosulfază o dată pe săptămână sau 2 mg/kg o dată la două săptămâni, și apoi toți au fost schimbați la 2 mg/kg o dată pe săptămână în funcție de disponibilitatea rezultatelor din săptămâna 24.

Criteriile principale și secundare de evaluare au fost evaluate în săptămâna 24 (vezi Tabelul 3). Efectul tratamentului modelat privind distanța parcursă în 6 minute, în comparație cu placebo, a fost de 22,5 m (CI (Confidence Interval [intervalul de încredere])<sub>95</sub>, 4,0, 40,9; p=0,0174) pentru regimul de 2 mg/kg per săptămână. Efectul tratamentului modelat privind treptele urcate pe minut, în comparație cu placebo, a fost de 1,1 trepte/minut (CI<sub>95</sub>, -2,1, 4,4; p=0,4935) pentru regimul de 2 mg/kg per săptămână. Efectul tratamentului modelat pentru modificarea procentului de KS din urină, în comparație cu placebo, a fost de -40,7 % (CI<sub>95</sub>, -49,0, -32,4; p<0,0001) pentru regimul de 2 mg/kg per săptămână. Diferența a fost cea mai mare între grupul care a primit placebo și grupul care a primit tratament săptămânal pentru toate criteriile finale de evaluare. Rezultatele regimului administrat o dată la două săptămâni privind distanța parcursă pe jos în 6 minute sau treptele urcate pe minut au fost comparabile cu cele ale grupului placebo.

**Tabelul 3: Rezultatele studiului clinic controlat cu placebo la 2 mg per kg per săptămână**

	Vimizim			Placebo			Vimizim versus placebo
	Începutul studiului	Săptămâna 24	Schimbare	Începutul studiului	Săptămâna 24	Schimbare	Diferență de schimbări
N	58	57*	57	59	59	59	
<b>Testul de mers pe jos 6 minute (metri)</b>							

Media ± Deviația standard (DS)	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 <sub>95</sub> , 4,0, 40,9) (p = 0,0174)
<b>Media bazată pe model<sup>‡</sup> (95% ÎÎ) valoarea p</b>							
<b>Testul de 3 minute de urcare a treptelor (trepte/minut)</b>							
Media ± Deviația standard (DS)	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 (ÎÎ <sub>95</sub> , -2,1, 4,4) (p = 0,4935)
<b>Media bazată pe model<sup>‡</sup> (95% ÎÎ) valoarea p</b>							

\* Un pacient din grupul Vimizim a renunțat după 1 perfuzie

‡ Media bazată pe model a Vimizim versus placebo, ajustată pentru valoarea inițială

În cadrul studiilor de extensie adiționale, pacienții care au primit alfa elosulfază 2 mg/kg o dată pe săptămână, au prezentat o menținere a îmbunătățirii inițiale a rezistenței și o reducere neîntreruptă a KS din urină până la 156 de săptămâni.

### Copii și adolescenți

Este importantă inițierea tratamentului cât mai devreme posibil.

Majoritatea pacienților care au primit Vimizim în cadrul studiilor clinice au făcut parte din intervalul de vârstă infantil și adolescentin (între 5 și 17 ani). Într-un studiu deschis, 15 pacienți copii cu MPS IVA cu vârsta mai mică de 5 ani (9 luni până la < 5 ani) au primit Vimizim 2 mg/kg o dată pe săptămână, timp de 52 de săptămâni. Pacienții au participat în continuare la studiul de monitorizare observațional pe termen lung, pentru cel puțin încă 52 de săptămâni, pentru un total de 104 săptămâni. Rezultatele privind siguranța și farmacodinamica la acești pacienți au fost în concordanță cu rezultatele observate în primele 52 de săptămâni (vezi pct. 4.8). Scorul Z normalizat standard de bază (±SD) pe înălțime a fost de -1,6 (±1,61). După primele 52 săptămâni de tratament, scorul Z normalizat pe înălțime a fost de -1,9 (±1,62). Scorul Z normalizat mediu (±SD) pe înălțime pentru săptămâna 104 a fost de -3,1 (±1,13).

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Vimizim la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu MPS IVA. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Parametrii farmacocinetici ai alfa elosulfazei au fost evaluați la 23 de pacienți cu MPS IVA cărora li s-a administrat săptămânal o perfuzie intravenoasă de 2 mg/kg de alfa elosulfază cu durată de aproximativ 4 ore, timp de 22 de săptămâni și s-au comparat parametrii din săptămâna 0 și săptămâna 22. În săptămâna 22, valorile medii ale ASC<sub>0-t</sub> și C<sub>max</sub> au crescut cu 181 % și respectiv 192 % în comparație cu săptămâna 0.



**Tabelul 4: Proprietăți farmacocinetice**

Parametru farmacocinetic	Săptămâna 0 Media (DS)	Săptămâna 22 Media (DS)
ASC <sub>0-t</sub> , minut • μg/ml*	238 (100)	577 (416)
C <sub>max</sub> , μg/ml†	1,49 (0,534)	4,04 (3,24)
CL, ml/minut/kg‡	10,0 (3,73)	7,08 (13,0)
t <sub>1/2</sub> , minut§	7,52 (5,48)	35,9 (21,5)
T <sub>max</sub> , minut¶	172 (75,3)	202 (90,8)

\* ASC<sub>0-t</sub>, aria de sub curba concentrației plasmatice în timp de la momentul zero până în momentul ultimei concentrații ce poate fi măsurată;

† C<sub>max</sub>, concentrația plasmatică maximă observată;

‡ CL, clearance-ul total al alfa elosulfazei după administrarea intravenoasă;

§ t<sub>1/2</sub>, timp de înjumătățire prin eliminare;

¶ T<sub>max</sub>, timpul de la zero până la atingerea concentrația plasmatice maxime

### Metabolizare

Alfa elosulfaza este o proteină și este de așteptat ca ea să fie degradată metabolic prin procesul de hidroliză a peptidelor. În consecință, nu se așteaptă ca disfuncția hepatică să afecteze parametri farmacocinetici ai alfa elosulfazei.

### Eliminare

Eliminarea renală a alfa elosulfazei este considerată o cale minoră a clearance-ului. Valoarea medie a timpului de înjumătățire prin eliminare (t<sub>1/2</sub>) a crescut de la 7,52 minute în săptămâna 0 până la 35,9 în săptămâna 22. Pacienții de sex masculin și feminin au avut valori comparabile ale clearance-ului alfa elosulfază, iar valoarea clearance-ului nu a variat în funcție de vârstă sau greutate în săptămâna 22. A fost evaluat impactul anticorpilor asupra parametrilor farmacocinetici ai alfa elosulfazei. Nu s-a observat nicio legătură între titrul total al anticorpilor și clearance-ul elosulfazei. Totuși, pacienții cu răspunsuri pozitive ale anticorpilor de neutralizare au avut valori scăzute ale clearance-ului (CL) total și t<sub>1/2</sub> prelungit. În ciuda modificării profilului farmacocinetic, prezența anticorpilor de neutralizare nu a afectat farmacodinamica, eficacitatea sau siguranța pacienților care au fost tratați cu alfa elosulfază. Nu s-au observat acumulări de alfa elosulfază în plasmă în urma dozajului săptămânal.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice de siguranță privind evaluarea sistemului nervos central, respirator și cardiovascular, toxicitatea după doze unice și repetate la șobolani și maimuțe sau evaluarea fertilității și dezvoltării embrio-fetale la șobolani și iepuri. Evaluarea studiului de dezvoltare peri- și postnatală la șobolani este limitată din cauza administrării ulterioare de difenhidramină și, prin urmare, are o importanță limitată.

Nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale cu alfa elosulfază pentru a evalua potențialul cancerigen sau studii pentru a evalua potențialul mutagen. Au fost efectuate studii privind funcția de reproducere la șobolani la doze de până la 10 ori mai mari decât doza la om, iar acestea nu au prezentat dovezi privind tulburări ale fertilității sau ale performanței de reproducere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acetat de sodiu trihidrat  
dihidrogenofosfat de sodiu, monohidrat  
hidroclorură de arginină  
sorbitol (E420)  
polisorbat 20  
apă pentru preparate injectabile

## 6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

## 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

### După diluare

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de cel mult 24 de ore la 2°C - 8°C urmată de o perioadă de cel mult 24 de ore la 23°C - 27°C.

Din punct de vedere al siguranței microbiologice, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, intervalele de timp și condițiile de păstrare în perioada de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2°C - 8°C urmate de cel mult 24 de ore la 23°C - 27°C în perioada de administrare.

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă transparentă (tip I) cu dop din cauciuc butilic și capsă detașabilă (din aluminiu) cu capac din plastic.

Mărimi de ambalaj: 1 flacon

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fiecare flacon de Vimizim este recomandat unei singure utilizări. Vimizim trebuie diluat cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0.9%), printr-o tehnică aseptică. Soluția diluată se administrează pacienților folosind un set de perfuzie. Se poate utiliza un set de perfuzie echipat cu un filtru încorporat de 0,2 μm.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### Prepararea perfuziei cu Vimizim

A se utiliza tehnica aseptică.

Vimizim trebuie diluat înainte de administrare.

Numărul de flacoane care urmează să fie diluate trebuie stabilit în funcție de greutatea fiecărui pacient. Doza recomandată este de 2 mg per kg.

1. Se calculează numărul de flacoane care urmează să fie diluate în funcție de greutatea fiecărui pacient și doza recomandată de 2 mg/kg folosind următoarea formulă:
  - Greutatea pacientului (kg) înmulțită cu 2 (mg/kg) = Doza pacientului (mg)
  - Doza pacientului (mg) împărțită la 1 (mg/ml concentrat de Vimizim) = Numărul total de ml de Vimizim

- Cantitatea totală (ml) de Vimizim împărțită la 5 ml per flacon = Numărul total de flacoane
2. Numărul total calculat de flacoane este stabilit până la următorul flacon întreg. Se scoate din frigider numărul adecvat de flacoane. Nu se încălzesc sau nu se pun flacoanele la cuptorul cu microunde. Nu se agită flacoanele.
  3. Se pregătește o pungă de perfuzie ce conține soluție pentru perfuzie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0.9 %) adecvată pentru administrare intravenoasă. Volumul total de perfuzie este stabilit de greutatea corporală a pacientului.
    - Pacienților care cântăresc mai puțin de 25 kg sau mai puțin trebuie să li se administreze un volum total de 100 ml.
    - Pacienților care cântăresc 25 kg trebuie să li se administreze un volum total de 250 ml.
  4. Înainte de a extrage Vimizim din flacon, fiecare flacon trebuie inspectat vizual pentru a detecta eventuale particule și modificări de culoare. Deoarece aceasta este o soluție de proteină, poate apărea o ușoară floclură (fibre subțiri translucide). Soluția de Vimizim trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la palid-gălbuie. A nu se utiliza dacă soluția prezintă modificări de culoare sau particule.
  5. Din punga de perfuzie se va extrage și elimina un volum de soluție pentru perfuzie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0.9 %) egal cu volumul de concentrat de Vimizim care trebuie adăugat.
  6. Se va extrage încet și cu precauție volumul calculat de Vimizim din numărul adecvat de flacoane pentru a evita agitare excesivă.
  7. Se va adăuga încet soluția de Vimizim la punga de perfuzie pentru a evita agitare.
  8. Se va roti cu grijă punga de perfuzie pentru a distribui corespunzător concentratul de Vimizim. A nu se agita soluția.
  9. Soluția diluată se va administra la pacienți utilizând un set de perfuzie. Se poate utiliza un set de perfuzie echipat cu un filtru încorporat de 0,2 μm.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/914/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 28 aprilie 2014  
Data ultimei reînnoiri a autorizării:

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

BioMarin Pharmaceutical, Inc.  
Galli Drive Facility  
46 Galli Drive  
Novato, CA 94949  
SUA  
BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork  
Irlanda  
P43 R298

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

### **• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață DAPP va aproba conținutul și formatul programului educațional împreună cu autoritatea națională competentă înainte de lansarea în fiecare Stat Membru. Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se asigure că, la lansare, toți profesioniștii din domeniul medical de la care se așteaptă să folosească și/sau prescrie Vimizim vor primi un pachet educațional.

Pachetul educațional trebuie să conțină următoarele:

- Rezumatul caracteristicilor produsului și Prospectul cu informații pentru pacient
- Materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Materialele educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să reprezinte un ghid pas cu pas de dozare și administrare, care să includă informații referitoare la următoarele elemente-cheie:

- calcularea dozei și volumului pentru perfuzie
- calcularea vitezei de perfuzie
- riscul de anafilaxie și reacții alergice severe și măsurile necesare pentru reducerea acestuia la minimum:
  - tuturor pacienților trebuie să li se administreze antihistaminice cu sau fără antipiretice cu 30-60 minute înainte de începerea perfuziei
  - când se administrează VIMIZIM® se recomandă disponibilitatea de sprijin medical adecvat
  - nevoia de a opri imediat perfuzia și de a iniția tratament medical adecvat dacă apar aceste reacții

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

<b>Descriere</b>	<b>Data de finalizare</b>
Să creeze un Registru al bolii MPS IVA pentru a evalua siguranța și eficacitatea pe termen lung ale alfa elosulfazei.	Trimiterea raportului final de studiu:  martie 2025

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**



## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vimizim 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
alfa elosulfază

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține alfa elosulfază 5 mg în 5 ml de soluție (1 mg/ml).

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Acetat de sodiu, trihidrat;  
Dihidrogenofosfat de sodiu, monohidrat;  
hidroclorură de arginină;  
sorbitol (E420);  
polisorbat 20;  
apă pentru preparate injectabile;  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

concentrat pentru soluție perfuzabilă  
1 flacon  
5 mg/5 ml

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

De unică folosință  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru administrare intravenoasă după diluare

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

#### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

#### **8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider  
A nu se congela  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/914/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON de 5 ml**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Vimizim 1 mg/ml concentrat steril  
alfa elosulfază  
Administrare i.v. după diluare

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 mg/5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Vimizim 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă alfa elosulfază

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizării suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Vimizim și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Vimizim
3. Cum se administrează Vimizim
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vimizim
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Vimizim și pentru ce se utilizează

Vimizim conține o enzimă numită alfa elosulfază, care aparține unui grup de medicamente cunoscut ca tratamente de substituție enzimatică. Este utilizat pentru tratamentul adulților, copiilor și adolescenților cu mucopolizaharidoză tip IVA (boală MPS IVA, cunoscută și sub denumirea de sindromul Morquio A).

Persoanele cu boala MPS IVA fie nu au deloc, fie nu au suficientă N-acetilgalactozamină-6-sulfatază, o enzimă care descompune anumite substanțe din organism cum este keratan sulfatul, care se găsește în multe țesuturi ale organismului, inclusiv în cartilajii și oase. Ca urmare, aceste substanțe nu se descompun și nu sunt procesate de către organism așa cum ar trebui. Acestea se acumulează în țesuturi, afectându-le funcția normală și determinând apariția simptomelor de MPS IVA, precum dificultăți de mers, probleme de respirație, statură mică și pierdere a auzului.

#### Cum acționează Vimizim

Acest medicament înlocuiește enzima naturală N-acetilgalactozamină-6-sulfatază care lipsește la pacienții cu MPS IVA. S-a demonstrat că tratamentul îmbunătățește mersul și scade valorile de keratan sulfat din organism. Acest medicament poate ameliora simptomele de MPS IVA.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Vimizim

##### Nu trebuie să vi se administreze Vimizim

- dacă ați prezentat reacții alergice grave care au pus viața în pericol la alfa elosulfază sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

### **Atenționări și precauții**

- Dacă sunteți tratat cu Vimizim, este posibil să prezentați reacții legate de perfuzie. O reacție legată de perfuzie reprezintă orice reacție adversă, inclusiv o reacție alergică, care apare în timpul perfuziei sau în interval de la o zi de la administrarea perfuziei (vezi pct. 4). Dacă manifestați o astfel de reacție, **trebuie să îi spuneți imediat medicului dumneavoastră.**
- Dacă manifestați o reacție alergică în timpul perfuziei, medicul dumneavoastră poate încetini sau opri perfuzia. De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate administra medicamente suplimentare pentru tratarea oricăror reacții alergice (de exemplu, antihistaminice și/sau corticosteroizi).
- Dacă manifestați dureri de spate, amorțeală la nivelul brațelor sau picioarelor sau nu aveți control la urinare sau scaun, **trebuie să îi spuneți imediat medicului dumneavoastră.** Aceste probleme pot face parte din simptomele bolii și este posibil să fie cauzate de compresia exercitată asupra măduvei spinării.

### **Vimizim împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Vimizim nu trebuie să vă fie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Nu se cunoaște dacă Vimizim se elimină în lapte. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă beneficiile tratamentului cu Vimizim sunt mai mari decât posibilul risc pentru nou-născut în perioada alăptării. Nu se cunoaște dacă Vimizim are efecte asupra fertilității umane. Nu s-au observat efecte asupra fertilității la animale.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

La o serie de pacienți s-au raportat amețeli în timpul perfuziei cu Vimizim. Dacă aveți amețeli după perfuzie, spuneți medicului dumneavoastră, în special înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, deoarece amețelile pot fi periculoase.

### **Vimizim conține sodiu și sorbitol (E420)**

Acest medicament conține 8 mg sodiu (ingredientul principal din sarea de gătit/de masă) per flacon a 5 ml. Această cantitate este echivalentă cu 0,4% din aportul alimentar zilnic recomandat de sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține 100 mg sorbitol în fiecare flacon a 5 ml, o cantitate echivalentă cu 40 mg/kg. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) suferiți de intoleranță ereditară la fructoză (IEF), o boală genetică rară, dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) nu trebuie să vi se administreze acest medicament decât după ce ați consultat medicul. Pacienții cu IEF nu pot să metabolizeze fructoza, ceea ce poate provoca reacții adverse grave. Trebuie să vă consultați medicul înainte să luați acest medicament dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) suferiți de IEF sau dacă copilul dumneavoastră nu mai poate consuma alimente sau băuturi dulci deoarece se simte rău, vomită sau prezintă alte reacții neplăcute, cum ar fi balonări, crampe la stomac sau diaree.

## **3. Cum se administrează Vimizim**

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va administra Vimizim printr-o perfuzie într-o venă.

Medicamentul trebuie diluat înainte de administrare. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va administra niște medicamente înainte de tratament pentru a reduce reacțiile alergice și, de asemenea, este posibil să vi se administreze medicamente pentru controlarea febrei.

### **Doza**

Doza care vi se administrează se bazează pe greutatea dumneavoastră corporală. Regimul de dozare recomandat pentru adulți și copii și adolescenți este de 2 mg/kg de greutate corporală, dat o dată pe

săptămână prin picurare într-o venă (perfuzie intravenoasă). Fiecare perfuzie va fi administrată pe o durată de aproximativ 4 ore. Tratatamentul cu Vimizim poate fi început la vârste cât mai fragede posibile, fiind conceput pentru utilizarea pe termen lung.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse au fost observate mai ales în timp ce pacienților li se administra medicamentul sau la scurt timp după aceea („reacții legate de perfuzie“). Cele mai grave reacții adverse au fost reacțiile alergice severe (observate mai puțin frecvent - pot afecta cel mult 1 persoană din 100) și vărsăturile ușoare până la moderate (observate foarte frecvent - pot afecta mai mult de 1 persoană din 10). În unele cazuri rare vărsăturile au fost severe. Simptomele de reacții alergice severe includ erupție trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie (observate frecvent – pot afecta cel mult 1 persoană din 10). **Dacă manifestați dificultăți la înghițire sau vorbire, scurtare severe a respirației sau respirație șuierătoare, umflarea feței sau a buzelor, amețelă sau puls slăbit, acestea pot reprezenta simptomele unei reacții alergice severe și trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.** În funcție de severitatea reacției adverse medicul dumneavoastră poate reduce viteza de perfuzare sau poate întrerupe cu totul perfuzia și/sau vă poate administra medicamente suplimentare pentru reducerea unei reacții alergice severe (de exemplu, antihistaminice și/sau corticosteroizi) sau pentru reducerea febrei (antipiretice).

Reacțiile adverse foarte frecvente includ simptome ale reacțiilor legate de perfuzie cum sunt dureri de cap, greață, febră, frisoane și dureri de stomac. Alte reacții adverse foarte frecvente au fost diaree, dureri la nivelul cavității bucale, dureri în gât, amețeli și dificultate de a respira.

Reacțiile adverse frecvente observate au fost dureri musculare.

#### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### 5. Cum se păstrează Vimizim

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

#### Flacoane sigilate:

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se utiliza Vimizim dacă soluția prezintă modificări de culoare sau conține particule vizibile.

După diluare:

Odată ce medicamentul a fost diluat, acesta trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, intervalele de timp și condițiile de păstrare în perioada de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2°C - 8°C urmate de cel mult 24 de ore la 23°C - 27°C în perioada de administrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Vimizim**

- Substanța activă este alfa elosulfază. Fiecare ml de concentrat conține alfa elosulfază 1 mg. Fiecare flacon de 5 ml conține alfa elosulfază 5 mg.
- Celelalte componente sunt: acetat de sodiu trihidrat, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrociorură de arginină, sorbitol, polisorbat 20 și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 la „Vimizim conține sodiu și sorbitol (E420)“).

### **Cum arată Vimizim și conținutul ambalajului**

Vimizim este furnizat sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril). Concentratul limpede până la ușor opalescent și incolor până la palid-gălbui trebuie să nu conțină particule vizibile.

Mărimi de ambalaj: 1 flacon de 5 ml.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

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

### **Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

<----->

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

*Vimizim nu trebuie amestecat în aceeași perfuzie cu niciun alt medicament, cu excepția celor menționate mai jos.*

Fiecare flacon de Vimizim este recomandat unei singure utilizări. Vimizim trebuie diluat cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0.9 %), printr-o tehnică aseptică. Soluția diluată de Vimizim trebuie administrată pacienților utilizând un set de perfuzie. Se poate utiliza un set de perfuzie echipat cu un filtru încorporat de 0,2 μm.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.



## Prepararea perfuziei cu Vimizim (a se folosi tehnica aseptică)

1. Trebuie calculat numărul de flacoane care urmează să fie diluate în funcție de greutatea fiecărui pacient și scoase din frigider dinainte pentru a le lăsa să ajungă la 23°C - 27°C. Nu încălziți sau nu puneți flacoanele la cuptorul cu microunde. Regimul de dozare recomandat este de 2 mg/kg de greutate corporală administrat o dată pe săptămână prin picurare într-o venă (prin perfuzie intravenoasă). Fiecare perfuzie va dura aproximativ 4 ore.
  - Greutatea pacientului (kg) înmulțită cu 2 (mg/kg) = Doza pacientului (mg)
  - Doza pacientului (mg) împărțită la 1 (mg/ml concentrat de Vimizim) = Numărul total de ml de Vimizim
  - Cantitatea totală (ml) de Vimizim împărțită la 5 ml per flacon = Numărul total de flacoane
2. Numărul total calculat de flacoane este stabilit până la următorul flacon întreg.
3. Se pregătește o pungă de perfuzie ce conține soluție pentru perfuzie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) adecvată pentru administrare intravenoasă. Volumul total de perfuzie este stabilit de greutatea corporală a pacientului.
  - Pacienților care cântăresc mai puțin de 25 kg sau mai puțin trebuie să li se administreze un volum total de 100 ml.
  - Pacienților care cântăresc 25 kg trebuie să li se administreze un volum total de 250 ml.
4. Înainte de diluare, fiecare flacon trebuie inspectat pentru a detecta eventuale particule și modificări de culoare. Soluția limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la palid-gălbuie trebuie să nu conțină particule vizibile. Nu agitați flacoanele.
5. Dintr-o pungă de perfuzie de 100 ml sau 250 ml se va extrage și elimina un volum de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) egal cu volumul total de Vimizim care trebuie adăugat.
6. Se va extrage încet și cu precauție volumul calculat de Vimizim din numărul adecvat de flacoane pentru a evita agitația excesivă.
7. Se va adăuga încet volumul de Vimizim la soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

**Atunci când este diluat în 100 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %);** viteza inițială va fi de 3 ml/oră. Se va crește viteza de perfuzie la fiecare 15 minute după cum urmează: mai întâi se crește viteza la 6 ml/oră, apoi se crește viteza la fiecare 15 minute cu câte 6 ml/oră până când se atinge o viteză maximă de 36 ml/oră.

**Atunci când este diluat în 250 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %);** viteza inițială va fi de 6 ml/oră. Se va crește viteza de perfuzie la fiecare 15 minute după cum urmează: mai întâi se crește viteza la 12 ml/oră, apoi se crește viteza la fiecare 15 minute cu câte 12 ml/oră până când se atinge o viteză maximă de 72 ml/oră.

Greutatea pacientului (kg)	Volumul total de perfuzie (ml)	Pasul 1 Viteza de perfuzie inițială 0-15 minute (ml/oră)	Pasul 2 15-30 de minute (ml/oră)	Pasul 3 30-45 de minute (ml/oră)	Pasul 4 45-60 de minute (ml/oră)	Pasul 5 60-75 de minute (ml/oră)	Pasul 6 75-90 de minute (ml/oră)	Pasul 7 90+ minute (ml/oră)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

Viteza de perfuzie poate fi crescută în funcție de cât tolerează pacientul.

8. Soluția diluată trebuie amestecată cu grijă înainte de perfuzie.

9. Soluția diluată trebuie inspectată vizual pentru a detecta eventuale particule înainte de utilizare. A nu se utiliza dacă soluția prezintă modificări de culoare sau particule.
10. Soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, intervalele de timp și condițiile de păstrare în perioada de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2°C - 8°C urmate de cel mult 24 de ore la 23°C - 27°C în perioada de administrare.