

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Vimizim 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 1 mg elosulfaze alfa*. Ena 5-mililitrska viala vsebuje 5 mg elosulfaze alfa.

*Elosulfaza alfa je rekombinantna oblika humane N-acetilgalaktozamin-6-sulfataze (rhGALNS) in je izdelana z rekombinantno DNA-tehnologijo z uporabo celične kulture ovarijskih celic kitajskega hrčka.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 5-mililitrska viala vsebuje 8 mg natrija in 100 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)
Bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do blede rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vimizim je indicirano za zdravljenje mukopolisaharidoze tipa IVA (Morquijev sindrom tipa A, MPS IVA) pri bolnikih vseh starosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov s sindromom MPS IVA ali drugimi dednimi boleznimi presnove. Zdravilo Vimizim da bolniku ustrezno usposobljen zdravstveni delavec, ki je usposobljen tudi za nudenje nujne medicinske pomoči. Pri bolnikih, ki infuzijo dobro prenašajo, je možno razmisliti o dajanju zdravila doma pod nadzorom ustrezno usposobljenega zdravstvenega delavca.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek elosulfaze alfa je 2 mg/kg telesne mase enkrat tedensko. Celoten odmerek za infundiranje se da v približno 4 urah (glejte preglednico 1).

30 do 60 minut pred začetkom infuzije morajo bolniki prejeti antihistaminike z antipiretiki ali brez njih, saj obstaja možnost za pojav preobčutljivostnih reakcij, povezanih z infundiranjem elosulfaze alfa (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (≥ 65 let starosti)

Varnosti in učinkovitosti zdravila Vimizim pri bolnikih, starejših od 65 let, niso ugotavljali. Pri teh bolnikih ni mogoče priporočiti drugačnega režima zdravljenja. Ni znano, ali se ti bolniki odzivajo drugače kot mlajši bolniki.

Pediatrična populacija

Odmerjanje pri pediatrični populaciji je enako kot pri odraslih bolnikih. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1.

Način uporabe

Samo za intravensko infuzijo.

Bolniki, ki tehtajo manj kot 25 kg, morajo prejeti skupno prostornino 100 ml. Če je zdravilo razredčeno s 100 ml vehikla, mora biti začetna hitrost infundiranja 3 ml/uro. Hitrost infundiranja lahko prilagodite vsakih 15 minut glede na toleranco bolnika, in sicer: najprej povečajte hitrost na 6 ml/uro in jo nato vsakih 15 minut povečajte v korakih po 6 ml/uro, dokler ne dosežete največje hitrosti 36 ml/uro.

Bolniki, ki tehtajo 25 kg ali več, morajo prejeti skupno prostornino 250 ml. Če je zdravilo razredčeno z 250 ml vehikla, mora biti začetna hitrost infundiranja 6 ml/uro. Hitrost infundiranja lahko prilagodite vsakih 15 minut glede na toleranco bolnika, in sicer: najprej povečajte hitrost na 12 ml/uro in jo nato vsakih 15 minut povečajte v korakih po 12 ml/uro, dokler ne dosežete največje hitrosti 72 ml/uro.

Preglednica 1: Priporočene količine in hitrosti infundiranja*

Telesna masa bolnika (kg)	Skupna prostornina za infundiranje (ml)	1. korak Začetna stopnja infundiranja 0–15 minut (ml/uro)	2. korak 15–30 minut (ml/uro)	3. korak 30–45 minut (ml/uro)	4. korak 45–60 minut (ml/uro)	5. korak 60–75 minut (ml/uro)	6. korak 75–90 minut (ml/uro)	7. korak 90+ minut (ml/uro)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

*Hitrost infundiranja lahko povečate glede na toleranco bolnika.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Življenjsko nevarna preobčutljivost (anafilaški reakcija) na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Anafilaksa in hude alergijske reakcije

O anafilaksi in hudih alergijskih reakcijah so poročali v kliničnih študijah. Zato je pri dajanju elosulfaze alfa potrebna takojšnja razpoložljivost ustrezne zdravniške pomoči. Če se pojavijo te reakcije, takoj prenehajte z infundiranjem in uvedite ustrezno zdravljenje. Upoštevati je treba veljavne standarde za nudenje nujne medicinske pomoči. Pri bolnikih, ki so med infundiranjem zdravila doživeli alergijsko reakcijo, je potrebna previdnost pri ponovnem dajanju.

Z infuzijo povezane reakcije

Med kliničnimi študijami so bile z infuzijo povezane reakcije najpogosteje poročani neželeni učinki. Z infuzijo povezane reakcije lahko vključujejo alergijske reakcije. Bolniki morajo pred infundiranjem prejeti antihistaminike z antipiretiki ali brez njih (glejte poglavje 4.2). Če se pojavijo z infuzijo povezane reakcije, je treba glede na njihovo izraženost ustrezno zmanjšati hitrost infundiranja, začasno prekiniti infundiranje in/ali dodati antihistaminike, antipiretike in/ali kortikosteroide. Če se pojavijo hude z infuzijo povezane reakcije, je treba takoj prenehati z infundiranjem in uvesti ustrezno zdravljenje. Vnovično dajanje po pojavu hudih reakcij je treba opraviti previdno in lečeči zdravnik ga mora natančno spremljati.

Kompresija hrbtenjače/vratne hrbtenice

V kliničnih študijah so o kompresiji hrbtenjače/vratne hrbtenice poročali pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Vimizim, in bolnikih, ki so prejeli placebo. Bolnike je treba spremljati in v primeru pojava znakov in simptomov kompresije hrbtenjače/vratne hrbtenice (vključno z bolečinami v hrbtu, paralizo okončin pod ravnjo kompresije, inkontinenco urina in blata) zagotoviti ustrezno klinično nego.

Dieta z omejenim vnosom natrija

Zdravilo vsebuje 8 mg natrija na vialo, kar ustreza 0,4 % največjega dnevnega vnosa za odraslega, ki ga priporoča SZO, tj. 2 g natrija, in se daje v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infuzijo (glejte poglavje 6.6).

Sorbitol (E 420)

Zdravilo vsebuje 100 mg sorbitola na vialo, kar ustreza 40 mg/kg. Bolnikom z dedno intoleranco na fruktozo (HFI – *hereditary fructose intolerance*) ne smete dajati tega zdravila, razen če je nujno potrebno.

Dojenčki in majhni otroci (mlajši od 2 let) morda še nimajo diagnoze dedne intolerance na fruktozo (HFI). Intravensko dana zdravila, ki vsebujejo sorbitol/fruktozo, so lahko življenjsko nevarna. Pred zdravljenjem je treba v celoti oceniti korist zdravljenja za otroka in povezana tveganja.

Pri vsakem bolniku je treba pred dajanjem tega zdravila vzeti podrobno anamnezo glede simptomov HFI.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Vimizim pri nosečnicah ni.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost ali razvoj zarodka/plodu (glejte poglavje 5.3). Pomen teh študij je omejen. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Vimizim bolje izogibati, razen če je nujno potrebna.

Dojenje

Razpoložljivi podatki iz študij o vplivu na razmnoževanje pri živalih potrjujejo, da se elosulfaza alfa izloča v mleko. Ni znano, ali se tudi pri ljudeh elosulfaza alfa izloča v materino mleko, vendar sistemska izpostavljenost pri dojenju ni pričakovana. Zaradi pomanjkanja podatkov pri ljudeh se sme

zdravilo Vimizim dajati doječim materam samo takrat, kadar prednosti zdravljenja matere odtehtajo morebitno tveganje za dojenčka.

Plodnost

V nekliničnih študijah z elosulfazo alfa zmanjšanje plodnosti ni bilo opaženo (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Vimizim ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Med infuzijami zdravila Vimizim so poročali o omotici; če se po infuziji pojavi omotica, lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Vrednotenje neželenih učinkov temelji na izpostavitvi 176 bolnikov z MPS IVA, starih od 5 do 57 let, elosulfazi alfa v odmerku 2 mg/kg enkrat tedensko (n = 58), elosulfazi alfa v odmerku 2 mg/kg vsak drug teden (n = 59) ali odmerku placeba (n = 59) v randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji.

Neželeni učinki med kliničnimi študijami so bili večinoma reakcije, povezane z infuzijo. Te so opredeljene kot reakcije, ki se pojavijo po začetku infundiranja in trajajo do konca naslednjega dne po infundiranju. Med resnimi, z infuzijo povezanimi reakcijami, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so bili anafilaksa, preobčutljivost in bruhanje. Najpogostejši simptomi z infuzijo povezanih reakcij (ki prizadenejo $\geq 10\%$ bolnikov, ki prejmejo zdravilo Vimizim, in $\geq 5\%$ več bolnikov v primerjavi s tistimi, ki prejmejo placebo) vključujejo glavobol, navzeo, bruhanje, pireksijo, mrzlico in bolečine v trebuhu. Z infuzijo povezane reakcije so v splošnem blage do zmerne in njihova pogostnost, ki je večja v prvih dvanajstih tednih zdravljenja, običajno sčasoma upade.

Neželeni učinki v obliki preglednice

Podatki v preglednici 2 opisujejo neželene učinke iz kliničnih študij z bolniki, zdravljenimi z zdravilom Vimizim.

Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Vimizim

MedDRA organski sistem	MedDRA Priporočeni izraz	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	Anafilaksa	Občasni
	Preobčutljivost	Pogosti
Bolezni živčevja	Glavobol	Zelo pogosti
	Omotica	Zelo pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Dispneja	Zelo pogosti
Bolezni prebavil	Driska, bruhanje, orofaringealna bolečina, bolečine v zgornjem delu trebuha, bolečine v trebuhu, navzea	Zelo pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mialgija	Pogosti
	Mrzlica	Zelo pogosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pireksija	Zelo pogosti
---	-----------	--------------

Opis izbranih neželenih učinkov

Imunogenost

V kliničnih študijah so vsi bolniki razvili protitelesa proti elosulfazi alfa. Približno 80 % bolnikov je razvilo nevtralizirajoča protitelesa, ki zavirajo vezavo elosulfaze alfa na od kationov neodvisni receptor za manozo-6-fosfat. Med študijami so bila kljub prisotnosti protiteles proti elosulfazi alfa sčasoma opažena trajna izboljšanja v meritvah učinkovitosti in znižanju ravni keratansulfata (KS) v urinu. Korelacije med višjimi titri protiteles ali prisotnostjo nevtralizirajočih protiteles in zmanjšanjem v meritvah učinkovitosti ali pojavom anafilakse ali drugih preobčutljivostnih reakcij niso opazili. Pri ≤ 10 % zdravljenih bolnikov so odkrili protitelesa IgE proti elosulfazi alfa, ki pa niso bila dosledno povezana z anafilakso ali drugimi preobčutljivostnimi reakcijami in/ali prenehanjem zdravljenja.

Pediatrična populacija

Pri bolnikih < 5 let starosti je bil splošni profil varnosti zdravila Vimizim pri 2 mg/kg/teden skladen s profilom varnosti zdravila Vimizim, ki so ga opazili pri starejših otrocih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so raziskali elosulfazo alfa v odmerku do 4 mg/kg na teden in po višjih odmerkih niso ugotovili nobenih specifičnih znakov ali simptomov. V varnostnem profilu niso opazili nobenih razlik. Za obvladovanje neželenih učinkov glejte poglavji 4.4 in 4.8.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, encimi, oznaka ATC:A16AB12.

Mehanizem delovanja

Mukopolisaharidoza vključuje skupino motenj lizosomskega shranjevanja, ki jih povzroča pomanjkanje specifičnih lizosomskih encimov, potrebnih za razgradnjo glikozaminoglikanov (GAG). Za MPS IVA sta značilna odsotnost ali bistveno zmanjšanje dejavnosti *N*-acetilgalaktozamin-6-sulfataze. Zmanjšana dejavnost sulfataze vodi v kopičenje substratov GAG, KS in hondroitin-6-sulfata (C6S) v lizosomih, ki so prisotni v celicah telesa. Kopičenje vodi v široko razširjene okvare celic, tkiv in organov. Elosulfaza alfa je namenjena proizvodnji eksogenega encima *N*-acetilgalaktozamin-6-sulfataza, ki preide v lizosome in povečuje razgradnjo substratov GAG, KS in C6S. Privzem encimov v lizosome celic omogočajo od kationov neodvisni receptorji za manozo-6-fosfat, kar vodi v obnovev dejavnosti GALNS ter očistek substratov KS in C6S.

Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnih študijah, izvedenih z zdravilom Vimizim, so ocenjevali vpliv zdravljenja na sistemske manifestacije MPS IVA na različnih področjih, kot so vzdržljivost, dihalna funkcija, hitrost rasti, gibljivost in ravni KS v urinu.

Z zdravilom Vimizim je bilo izvedenih šest kliničnih študij, v katerih je sodelovalo skupno 235 bolnikov z MPS IVA.

Varnost in učinkovitost zdravila Vimizim sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji 3. faze pri 176 bolnikih z MPS IVA, starih od 5 do 57 let. Večina bolnikov je imela majhno postavo, okrnjeno vzdržljivost in mišično-kostne simptome. V študijo so bili vključeni bolniki, ki so v šestminutnem testu hoje na začetku zdravljenja lahko prehodili več kot 30 metrov (m) in manj kot 325 metrov (m).

Bolniki so skupaj 24 tednov prejeli elosulfazo alfa bodisi vsak teden v odmerku 2 mg/kg telesne mase (n = 58) bodisi vsak drugi teden v odmerku 2 mg/kg telesne mase (n = 59) ali pa so prejeli placebo (n = 59). Vsi bolniki so pred vsakim infundiranjem prejeli antihistaminike. Primarni opazovani dogodek je bila sprememba v razdalji, prehojeni v šestminutnem testu hoje, v 24. tednu glede na izhodišče in v primerjavi s placebom. Sekundarna opazovana dogodka sta bili sprememba v številu prehojenih stopnic v triminutnem testu hoje po stopnicah in raven keratansulfata v urinu v 24. tednu glede na izhodišče. Skupaj 173 bolnikov je bilo nato vključenih v podaljšanje študije, v katerem so bolniki vsak teden prejeli elosulfazo alfa v odmerku 2 mg/kg telesne mase ali vsak drugi teden v odmerku 2 mg/kg telesne mase, ko pa so bili na voljo rezultati v 24. tednu, so vsi bolniki prejeli zdravilo v odmerku 2 mg/kg telesne mase enkrat tedensko.

Primarni in sekundarni opazovani dogodki so bili ovrednoteni 24. teden po začetku zdravljenja (glejte preglednico 3). Modelirani učinek zdravljenja v smislu razdalje, prehojene v šestminutnem testu hoje, v primerjavi s placebom, je bil 22,5 m (IZ₉₅, 4,0, 40,9; p = 0,0174) pri odmerku 2 mg/kg telesne mase enkrat na teden. Modelirani učinek zdravljenja v smislu števila stopnic, prehojenih v eni minuti, v primerjavi s placebom, je bil 1,1 stopnice/minuto (IZ₉₅, -2,1, 4,4; p = 0,4935) pri odmerku 2 mg/kg telesne mase enkrat na teden. Modelirani učinek zdravljenja v deležu spremembe ravni KS v urinu je v primerjavi s placebom znašal -40,7 % (IZ₉₅, -49,0, -32,4; p < 0,0001) pri odmerku 2 mg/kg telesne mase enkrat na teden. V vseh kazalcih učinkovitosti je bila razlika največja med skupino, ki je prejela placebo, in skupino, ki je prejela zdravilo enkrat tedensko. Rezultati v razdalji, prehojeni v šestminutnem testu hoje, in številu stopnic, prehojenih v eni minuti, za skupino, ki je prejela zdravilo vsak drugi teden, so primerljivi z rezultati skupine, ki je prejela placebo.

Preglednica 3: Rezultati s placebom nadzorovane klinične študije pri odmerku 2 mg na kg telesne mase enkrat tedensko

	Vimizim			Placebo			Vimizim v primerjavi s placebom
	Izhodišče	24. teden	Sprememba	Izhodišče	24. teden	Sprememba	Razlika v spremembah
N	58	57*	57	59	59	59	
Šestminutni test hoje (metri)							
Povprečje ± 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 (IZ ₉₅ , 4,0, 40,9) (p = 0,0174)
Modelirano povprečje[‡] (95 % IZ) vrednost p							
Triminutni test hoje po stopnicah (stopnic/minuto)							
Povprečje ± 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 (IZ ₉₅ , -2,1, 4,4) (p = 0,4935)
Modelirano povprečje[‡] (95 % IZ) vrednost p							

* En bolnik iz skupine, ki je prejela zdravilo Vimizim, je po prvi infuziji odstopil od preskušanja.

‡ Modelirano povprečje za zdravilo Vimizim v primerjavi s placebom, prilagojeno za izhodišče.

V dodatnih podaljšanih študijah so pri bolnikih, ki so vsak teden prejeli elosulfazo alfa v odmerku 2 mg/kg telesne mase, opazili ohranjanje začetnega izboljšanja vzdržljivosti in trajanje znižanja ravni KS v urinu do 156 tednov.

Pediatrična populacija

Pomembno je, da se zdravljenje začne čim prej.

Večina bolnikov, ki je med kliničnimi študijami prejela zdravilo Vimizim, je bila v pediatričnem ali adolescentnem starostnem obdobju (od 5 do 17 let). V odprti študiji je 15 pediatričnih bolnikov z MPS IVA, starih manj kot 5 let (9 mesecev do < 5 let), 52 tednov prejelo 2 mg/kg zdravila Vimizim enkrat na teden. Bolniki so nato vsaj nadaljnjih 52 tednov sodelovali v dolgoročni opazovalni študiji, skupno 104 tedne. Rezultati varnosti in farmakodinamični rezultati pri teh bolnikih so v skladu z rezultati, ki so jih opazili v prvih 52 tednih (glejte poglavje 4.8). Ob izhodišču je bil povprečen (±SD) normaliziran z-rezultat stojne višine -1,6 (±1,61). Po 52 tednih zdravljenja je bil normaliziran z-rezultat stojne višine -1,9 (±1,62). 104. teden pa je bil povprečni (±SD) normalizirani z-rezultat stojne višine -3,1 (±1,13).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Vimizim za eno ali več podskupin pediatrične populacije z boleznijo MPS IVA. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre elosulfaze alfa so ovrednotili pri 23 bolnikih z MPS IVA, ki so 22 tednov enkrat tedensko prejeli 2 mg elosulfaze alfa/kg telesne mase v obliki približno 4-urne intravenske infuzije, pri čemer so primerjali parametre v tednih 0 in 22. V 22. tednu se je v primerjavi s tednom 0 povprečna vrednost AUC_{0-t} povečala za 181 % in povprečna vrednost C_{max} za 192 %.

Preglednica 4: Farmakokinetične lastnosti

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

* AUC_{0-t}, površina pod krivuljo koncentracije v plazmi v odvisnosti od časa od ničelne vrednosti časa do zadnje merjene koncentracije;

† C_{max}, zabeležena najvišja koncentracija v plazmi;

‡ CL, celokupni očistek elosulfaze alfa po intravenskem dajanju;

§ t_{1/2}, razpolovni čas izločanja;

¶ T_{max}, čas od ničelne koncentracije v plazmi do najvišje koncentracije v plazmi.

Biotransformacija

Elosulfaza alfa je beljakovina, zato je pričakovano, da se po presnovni poti razgradi s hidrolizo peptidov. Posledično se ne pričakuje, da bi okvarjeno delovanje jeter vplivalo na farmakokinetiko elosulfaze alfa.

Izločanje

Izločanje skozi ledvice velja za manj pomembno pot očistka elosulfaze alfa. Povprečni razpolovni čas (t_{1/2}) se je s 7,52 minute v tednu 0 povečal na 35,9 minute v 22. tednu. Bolniki in bolnice so imeli primerljiv očistek elosulfaze alfa, pri čemer se očistek v 22. tednu ni spremenil glede na starost ali telesno maso. Ovrednoten je bil učinek protiteles na farmakokinetiko elosulfaze alfa. Med celokupnim titrom protiteles in očistkom elosulfaze ni bilo očitne povezave. Vendar se je pri bolnikih s pozitivnimi odzivi nevtralizirajočih protiteles zmanjšala skupna vrednost očistka (CL) in čas t_{1/2} se je podaljšal. Kljub spremembam profila farmakokinetike prisotnost nevtralizirajočih protiteles ne vpliva na farmakodinamiko, učinkovitost ali varnost pri bolnikih, ki se zdravijo z elosulfazo alfa. Po odmerjanju enkrat tedensko ni bilo opaziti kopičenja elosulfaze alfa v plazmi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti vpliva na centralni živčni sistem, dihalni sistem in srčno-žilni sistem ter toksičnosti posameznega odmerka in ponavljajočih se odmerkov pri podganah in opicah ali vpliva na plodnost in razvoj zarodka/ploda pri podganah ali kuncih ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Vrednotenje v študiji peri- in postanatalnega razvoja pri podganah je oteženo zaradi nadaljnega dajanja difenhidramina (DPH) in zato nima velikega pomena.

Dolgotrajne študije na živalih, ki bi ovrednotile rakotvorni potencial, ali študije, ki bi ovrednotile mutageni potencial elosulfaze alfa, niso bile izvedene. Študije o vplivu na razmnoževanje pri podganah z do 10-krat večjimi odmerki kot pri človeku niso pokazale vpliva na plodnost ali sposobnost razmnoževanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev acetat trihidrat
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
argininijev klorid

sorbitol (E 420)
polisorbitat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po razredčitvi

Fizikalna in kemijska obstojnost za uporabo pripravljene raztopine je bila dokazana za obdobje 24 ur pri temperaturi od 2 °C–8 °C in nadalje za največ 24 ur pri temperaturi od 23 °C–27 °C.

Vendar je z mikrobiološkega stališča treba pripravljeno raztopino uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja in razmere med uporabo odgovoren uporabnik. Običajno čas ne sme presegati 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C in nadalje največ 24 ur pri temperaturi 23 °C–27 °C med dajanjem.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Viala iz prozornega stekla (tipa I) z zamaškom iz butilne gume ter aluminijasto dvižno zaporko s plastičnim pokrovčkom.

Velikost pakiranja: 1 viala

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsaka viala z zdravilom Vimizim je samo za enkratno uporabo. Zdravilo Vimizim je treba po aseptičnem postopku razredčiti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje. Razredčena raztopina se daje bolnikom z uporabo infuzijskega kompleta. Uporabite lahko infuzijski komplet, opremljen z 0,2- μ m linijskim filtrom.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Priprava raztopine zdravila Vimizim za infundiranje

Uporabiti je treba aseptični postopek.

Zdravilo Vimizim je treba pred dajanjem razredčiti.

Število vial, ki jih je treba razredčiti, se določi na podlagi bolnikove telesne mase. Priporočeni odmerek je 2 mg na kg telesne mase.

1. Število vial, ki jih je treba razredčiti, se določi na podlagi bolnikove telesne mase in priporočenega odmerka 2 mg na kg telesne mase z naslednjim izračunom:

- Bolnikova telesna masa (kg), pomnožena z vrednostjo 2 (mg/kg) = odmerek za bolnika (mg)
 - Odmerek za bolnika (mg), deljen z 1 (mg/ml koncentrata zdravila Vimizim) = skupna količina zdravila Vimizim v ml
 - Skupna količina (ml) zdravila Vimizim, deljena s 5 ml na vialo = skupno število vial
2. Izračunano skupno število vial se zaokroži na naslednjo celotno vialo. Iz hladilnika vzemite ustrezno število vial. Vial ne segrevajte v mikrovalovni pečici ali kakor koli drugače. Vial ne stresajte.
 3. Pripravi se infuzijska vrečka z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), ki je primerna za intravensko dajanje. Skupna količina infuzije se določi na podlagi bolnikove telesne mase.
 - Bolniki, ki tehtajo manj kot 25 kg, morajo prejeti skupno prostornino 100 ml.
 - Bolniki, ki tehtajo 25 kg ali več, morajo prejeti skupno prostornino 250 ml.
 4. Preden povlečete zdravilo Vimizim iz vial, morate vsako vialo pregledati in preveriti, ali so v njej delci in ali je raztopina spremenila barvo. Ker je to raztopina beljakovin, se lahko pojavi rahla flokulacija (tanka prosojna vlakna). Raztopina zdravila Vimizim mora biti bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do blede rumena. Raztopine ne uporabljajte, če je spremenila barvo ali če so v njej prisotni delci.
 5. Iz infuzijske vrečke je treba odvzeti in zavreči prostornino raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za infuzijo, ki ustreza celotni, na telesno maso bolnika preračunani prostornini koncentrata zdravila Vimizim.
 6. Izračunano prostornino zdravila Vimizim je treba počasi in previdno povleči iz ustreznega števila vial, da se prepreči čezmerno pretresanje.
 7. Zdravilo Vimizim je treba počasi in previdno dodajati v infuzijsko vrečko, da se prepreči pretresanje.
 8. Infuzijsko vrečko je treba rahlo zasukati, da se zagotovi ustrezna porazdelitev zdravila Vimizim. Raztopine ne stresajte.
 9. Razredčena raztopina se daje bolnikom z infuzijskim kompletom. Uporabite lahko infuzijski komplet, opremljen z 0,2- μ m linijskim filtrom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/914/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. april 2014
 Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

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

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet dogovoriti z nacionalnim pristojnim organom o vsebini in obliki izobraževalnega programa. Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da bodo do takrat, ko bo dal zdravilo na trg, vsi zdravstveni delavci, za katere je pričakovati, da bodo uporabljali in/ali predpisovali zdravilo Vimizim, prejeli izobraževalni paket.

Izobraževalni paket mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo za bolnika
- izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce mora biti navodilo za postopno odmerjanje in dajanje, ki vključuje informacije o naslednjih ključnih elementih:

- izračun odmerkov in prostornine infuzije,
- izračun hitrosti infuzije,
- tveganje anafilakse in resnih alergijskih reakcij ter ukrepe, ki so potrebni za njihovo zmanjšanje:
 - vsi bolniki morajo prejemati antihistaminike z ali brez antipiretikov 30-60 minut pred začetkom infuzije;
 - ob dajanju zdravila VIMIZIM® mora biti na voljo ustrezna zdravniška pomoč;
 - potreba po takojšnji ustavitvi infuzije in začetku ustrezne zdravniške oskrbe, če se te reakcije pojavile.
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Vzpostaviti register bolezni MPS IVA za ocenjevanje dolgoročne varnosti in učinkovitosti elosulfaze alfa.	Oddaja končnega poročila o študiji: marec 2025

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONSKA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vimizim 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
elosulfaza alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 5 mg elosulfaze alfa v 5 ml raztopine (1 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev acetat trihidrat,
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat,
argininijev klorid,
sorbitol (E 420),
polisorbat 20,
voda za injekcije.
Glejte navodila za nadaljnje informacije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala
5 mg/5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po redčenju

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioMarin International Limited

Shanbally, Ringaskiddy

County Cork, P43 R298

Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/914/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

5-MILILITRSKA VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vimizim 1 mg/ml sterilni koncentrat
elosulfaza alfa
i.v. uporaba po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 mg/5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Vimizim 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje elosulfaza alfa

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vimizim in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Vimizim
3. Kako dajati zdravilo Vimizim
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vimizim
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vimizim in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Vimizim vsebuje encim, imenovan elosulfaza alfa, ki pripada skupini zdravil za encimsko nadomestno zdravljenje. Uporablja se za zdravljenje bolezní mukopolisaharidoza tipa IVA (bolezen MPS IVA, znana tudi pod imenom Morquijev sindrom tipa A) pri odraslih in otrocih.

Bolniki z boleznijo MPS IVA bodisi sploh nimajo encima N-acetilgalaktozamin-6-sulfataza ali pa ga imajo premalo. Ta encim razgrajuje določene snovi v telesu kot je keratansulfat, ki je prisoten v mnogih tkivih v telesu, vključno s hrustancem in kostmi. Zaradi tega telo teh snovi ne razgrajuje in ne presnavlja, kot bi jih moralo. Tako se nabirajo v tkivih in ovirajo njihovo normalno delovanje ter povzročajo simptome bolezní MPS IVA, kot so otežena hoja in dihanje, nizka telesna višina in izguba sluha.

Delovanje zdravila Vimizim

To zdravilo nadomešča naravni encim N-acetilgalaktozamin-6-sulfataza, ki ga bolniki z MPS IVA nimajo dovolj. Zdravilo dokazano izboljša hojo in zniža raven keratansulfata v telesu. To zdravilo lahko ublaži simptome bolezní MPS IVA.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Vimizim

Ne smete prejeti zdravila Vimizim:

- če ste imeli življenjsko nevarno alergijsko reakcijo na elosulfazo alfa ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

- Če se zdravite z zdravilom Vimizim, se lahko pri vas razvijejo z infuzijo povezane reakcije. Z infuzijo povezana reakcija je vsak neželeni učinek, vključno z alergijsko reakcijo, ki se pojavi med infundiranjem ali v enem dnevu po prejemu infuzije (glejte poglavje 4). Če opazite tako reakcijo, **takoj obvestite zdravnika.**

- Če imate alergijsko reakcijo med infuzijo, lahko vaš zdravnik upočasni ali prekine infuzijo. Zdravnik vam tudi lahko uvede dodatna zdravila za obvladovanje vseh alergijskih reakcij (npr. antihistaminike in/ali kortikosteroide).
- Če se pri vas pojavijo bolečine v hrbtu, otrplost v rokah ali nogah ali nenadzorovano izločanje urina ali blata, **morate o tem takoj obvestiti zdravnika**. Te težave so lahko povezane z boleznijo in jih lahko povzroči pritisk na hrbtnjačo.

Druga zdravila in zdravilo Vimizim

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Zdravila Vimizim ne smete prejemati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Ni znano, ali se zdravilo Vimizim izloča v materino mleko. Posvetujte se z zdravnikom, ali prednosti zdravljenja z zdravilom Vimizim odtehtajo morebitno tveganje za novorojenčka med dojenjem. Vpliv zdravila Vimizim na plodnost pri ljudeh ni znan. Pri živalih niso opazili vpliva na plodnost.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri bolniki so poročali o omotici med uporabo infuzije Vimizim. Povejte svojemu zdravniku, če ste po infuziji omotični, še posebej pred vožnjo ali upravljanjem orodij ali strojev, kjer bi omotica lahko bila nevarna.

Zdravilo Vimizim vsebuje natrij in sorbitol (E 420)

To zdravilo vsebuje 8 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske/namizne soli) v eni 5-ml viali. To je enako 0,4 % priporočenega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

To zdravilo vsebuje 100 mg sorbitola v eni 5-ml viali, kar je enako 40 mg/kg.

Sorbitol je vir fruktoze. Če imate vi (ali vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo (HFI – *hereditary fructose intolerance*), redko genetsko bolezen, vi (ali vaš otrok) ne smete prejeti tega zdravila, razen če ste se o tem pogovorili z zdravnikom. Bolniki s HFI ne morejo razgrajevati fruktoze, kar lahko povzroči resne neželene učinke.

Preden boste dobili zdravilo, morate zdravniku povedati, če imate vi (ali vaš otrok) HFI ali če vaš otrok ne sme več uživati sladke hrane ali pijače, ker mu je slabo, bruha ali ima neprijetne neželene učinke, kot so napenjanje, želodčni krči ali driska.

3. Kako dajati zdravilo Vimizim

Zdravilo Vimizim vam bo dal zdravnik ali sestra v obliki infuzije v veno.

Zdravilo je treba pred dajanjem razredčiti. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pred zdravljenjem dala zdravila za zmanjšanje alergijskih reakcij, morda pa boste prejeli tudi zdravila, ki bodo pomagala nadzirati morebitno vročino.

Odmerek

Odmerek, ki ga prejmete, se določi na podlagi vaše telesne mase. Priporočeni odmerek za odrasle in otroke je 2 mg/kg telesne mase enkrat tedensko, dan prek infuzije v žilo (z intravensko infuzijo). Vsaka infuzija bo potekala približno 4 ure. Zdravljenje z zdravilom Vimizim se lahko uvede pri čim mlajših bolnikih in je namenjeno za dolgoročno uporabo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželene učinke so večinoma opazili pri bolnikih med dajanjem zdravila ali kmalu po dajanju zdravila (»z infuzijo povezani neželeni učinki«). Najresnejši neželeni učinki so bili hude alergijske reakcije (občasni – lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 oseb) in blago do zmerno bruhanje (pogosti – lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 oseb). Simptomi alergijskih reakcij so bili izpuščaj, srbečica ali koprivnica (pogosti – lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 oseb). **Če opazite težave pri požiranju, govorjenju, hudo zasoplost ali sopenje, otekanje obraza ali ustnic, omotico ali šibek utrip, kar so lahko simptomi hude alergijske reakcije, o tem takoj obvestite zdravnika.** Glede na resnost neželenega učinka bo zdravnik morda upočasnil ali začasno prekinil infuzijo in/ali vam dal dodatna zdravila, ki bodo zmanjšala hudo alergijsko reakcijo (npr. antihistaminike in/ali kortikosteroide) ali znižala povišano telesno temperaturo (antipiretike).

Zelo pogosti neželeni učinki so z infuzijo povezani simptomi, kot so glavobol, siljenje na bruhanje, povišana telesna temperatura, mrzlica in bolečine v trebuhu. Drugi zelo pogosti neželeni učinki so driska, bolečine v ustih in grlu, omotica ter težave z dihanjem.

Pogosti neželeni učinki, ki so jih opazili, so bile bolečine v mišicah.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vimizim

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vialih poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprte vial:

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabite zdravila Vimizim, če je raztopina spremenila barvo ali vsebuje vidne delce.

Po razredčitvi:

Po razredčitvi morate zdravilo nemudoma uporabiti. Če se ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja in razmere med uporabo odgovoren uporabnik. Običajno čas ne sme presegati 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C in nadalje največ 24 ur pri temperaturi 23 °C–27 °C med dajanjem.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vimizim

- Zdravilna učinkovina je elosulfaza alfa. En ml koncentrata vsebuje 1 mg elosulfaze alfa. Ena 5-ml viala vsebuje 5 mg elosulfaze alfa.
- Druge sestavine zdravila so natrijev acetat trihidrat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, argininijev klorid, sorbitol, polisorbitat 20 in voda za injekcije (glejte poglavje 2 »Zdravilo Vimizim vsebuje natrij in sorbitol (E 420)«).

Izgled zdravila Vimizim in vsebina pakiranja

Zdravilo Vimizim je na voljo v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje (sterilnega koncentrata). V bistrem do rahlo opalescentnem in brezbarvnem do bledo rumenem koncentratu ne sme biti vidnih delcev.

Velikosti pakiranja: 1 5-ml viala

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

<----->

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Vimizim se ne sme mešati z drugimi zdravili v isti infuziji, razen s tistimi, ki so navedena spodaj.

Vsaka viala z zdravilom Vimizim je samo za enkratno uporabo. Zdravilo Vimizim mora biti po aseptičnem postopku razredčeno z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje. Razredčena raztopina zdravila Vimizim se daje bolnikom z infuzijskim kompletom. Uporabite lahko infuzijski komplet, opremljen z 0,2- μ m linijskim filtrom.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Priprava raztopine zdravila Vimizim za infundiranje (po aseptičnem postopku)

1. Število vial, ki jih je treba razredčiti, se določi na podlagi bolnikove telesne mase in vnaprej vzame iz hladilnika, da lahko do priprave dosežejo temperaturo 23 °C–27 °C. Vial ne segrevajte v mikrovalovni pečici ali kakor koli drugače. Priporočeni odmerek je 2 mg/kg telesne mase enkrat tedensko prek infuzije v žilo (z intravensko infuzijo). Vsaka infuzija traja približno 4 ure.
 - Bolnikova telesna masa (kg), pomnožena z vrednostjo 2 (mg/kg) = odmerek za bolnika (mg)
 - Odmerek za bolnika (mg), deljen z 1 (mg/ml koncentrata zdravila Vimizim) = skupna količina zdravila Vimizim v ml
 - Skupna količina (ml) zdravila Vimizim, deljena s 5 ml na vialo = skupno število vial
2. Izračunano skupno število vial se zaokroži na naslednjo celotno vialo.

3. Pripravi se infuzijska vrečka z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), ki je primerna za intravensko dajanje. Skupna količina infuzije se določi na podlagi bolnikove telesne mase.
 - Bolniki, ki tehtajo manj kot 25 kg, morajo prejeti skupno prostornino 100 ml.
 - Bolniki, ki tehtajo 25 kg ali več, morajo prejeti skupno prostornino 250 ml.
4. Pred redčenjem se je treba za vsako vialo prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev in da raztopina ni spremenila barve. Bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do blede rumena raztopina mora biti brez vidnih delcev. Vial ne stresajte.
5. Iz 100-ml ali 250-ml infuzijske vrečke se povleče in zavrže prostornino raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje, ki ustreza celotni, na telesno maso bolnika preračunani prostornini zdravila Vimizim.
6. Izračunano prostornino zdravila Vimizim je treba počasi in previdno povleči iz ustreznega števila vial, da se prepreči čezmerno pretresanje.
7. Prostornino zdravila Vimizim je treba počasi dodajati raztopini natrijevega klorida za infundiranje 9 mg/ml (0,9 %).

Če je zdravilo razredčeno s 100 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), mora biti začetna hitrost infundiranja 3 ml/uro. Hitrost infundiranja povečajte vsakih 15 minut, in sicer jo najprej povečajte na 6 ml/uro in nato vsakih 15 minut v korakih po 6 ml/uro, dokler ne dosežete največje hitrosti 36 ml/uro.

Če je zdravilo razredčeno z 250 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), mora biti začetna hitrost infundiranja 6 ml/uro. Hitrost infundiranja povečajte vsakih 15 minut, in sicer jo najprej povečajte na 12 ml/uro in nato vsakih 15 minut v korakih po 12 ml/uro, dokler ne dosežete največje hitrosti 72 ml/uro.

Telesna masa bolnika (kg)	Skupna prostornina za infundiranje (ml)	1. korak Začetna stopnja infundiranja 0–15 minut (ml/uro)	2. korak 15–30 minut (ml/uro)	3. korak 30–45 minut (ml/uro)	4. korak 45–60 minut (ml/uro)	5. korak 60–75 minut (ml/uro)	6. korak 75–90 minut (ml/uro)	7. korak 90+ minut (ml/uro)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

Hitrost infundiranja lahko povečate glede na toleranco bolnika.

8. Razredčeno raztopino je treba pred pričetkom infuzije rahlo zmešati.
9. Pred uporabo se je treba prepričati, da razredčena raztopina ne vsebuje vidnih delcev. Ne uporabite raztopine, če je spremenila barvo ali če vsebuje delce.
10. Pripravljen raztopino je treba nemudoma porabiti. Če se ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja in razmere med uporabo odgovoren uporabnik. Običajno čas ne sme presežati 24 ur pri temperaturi od 2 °C–8 °C in nadalje 24 ur pri temperaturi od 23 °C–27 °C med dajanjem.