

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vimizim 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 1 mg elosulfase alfa*. En injektionsflaska på 5 ml innehåller 5 mg elosulfase alfa.

* Elosulfase alfa är en rekombinant form av human N-acetylgalaktosamin-6-sulfatas (rhGALNS) och produceras i ovariecellkultur från kinesisk hamster genom rekombinant DNA-teknologi.

Hjälpämnen med känd effekt:

En 5 ml injektionsflaska innehåller 8 mg natrium och 100 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).
Klar till svagt opalescent och ofärgad till lätt gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vimizim är avsett för behandling av patienter i alla åldrar med mukopolysackaridos typ IVA (Morquio A-syndrom, MPS IVA).

4.2 Dosering och administrationssätt

Behandling bör övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med MPS IVA eller andra ärftliga metaboliska sjukdomar. Administrering av Vimizim bör utföras av lämpligt utbildad sjukvårdspersonal med kompetens för akutvård. Hemadministrering under övervakning av sjukvårdspersonal med lämplig utbildning kan övervägas för patienter som tolererar sina infusioner väl.

Dosering

Den rekommenderade dosen elosulfase alfa är 2 mg/kg kroppsvikt administrerat en gång i veckan. Den totala infusionsvolymen ska ges under ca 4 timmar (se tabell 1).

På grund av risken för överkänslighet mot elosulfase alfa bör patienter få antihistaminer, med eller utan antipyretika, 30 till 60 minuter före infusionens början (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter (≥ 65 år)

Vimizims säkerhet och effekt för patienter äldre än 65 år har inte fastställts, och ingen alternativ behandlingsregim kan rekommenderas för dessa patienter. Det är inte känt om äldre patienter reagerar annorlunda än yngre patienter.

Pediatrisk population

Doseringen vid behandling av barn är samma som till vuxna. Information finns i avsnitt 4.8 och avsnitt 5.1.

Administreringssätt

Endast för intravenös användning.

Patienter som väger mindre än 25 kg ges en total volym på 100 ml. Vid denna spädning ska den initiala infusionshastigheten vara 3 ml/timme. Om infusionen tolereras kan infusionshastigheten ökas, var 15:e minut på följande sätt: öka först hastigheten till 6 ml/timme, öka sedan hastigheten gradvis med 6 ml/timme var 15:e minut till en maximal hastighet på 36 ml/timme.

Patienter som väger 25 kg eller mer bör ges en total volym på 250 ml. Vid denna spädning ska den initiala infusionshastigheten vara 6 ml/timme. Om infusionen tolereras kan infusionshastigheten ökas, var 15:e minut på följande sätt: öka först hastigheten till 12 ml/timme, öka sedan hastigheten gradvis med 12 ml/timme var 15:e minut till en maximal hastighet av 72 ml/timme.

Tabell 1: Rekommenderade infusionsvolym och hastighet*

Patientens vikt (kg)	Total infusions-volym (ml)	Steg 1 Initial infusions-hastighet 0–15 minuter (ml/timme)	Steg 2 15–30 minuter (ml/timme)	Steg 3 30–45 minuter (ml/timme)	Steg 4 45–60 minuter (ml/timme)	Steg 5 60–75 minuter (ml/timme)	Steg 6 75–90 minuter (ml/timme)	Steg 7 90+ minuter (ml/timme)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

* Infusionshastigheten kan ökas allteftersom infusionen tolereras av patienten.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Livshotande överkänslighet (anafylaktisk reaktion) mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Anafylaxi och svåra allergiska reaktioner

Anafylaxi och svåra allergiska reaktioner har rapporterats i kliniska studier. Därför måste lämpligt medicinskt stöd finnas tillgängligt när elosulfase alfa administreras. Om dessa reaktioner inträffar, ska infusionen omedelbart avbrytas och lämplig medicinsk behandling påbörjas. Vedertagna rutiner för akutbehandling ska följas. För patienter som fått allergiska reaktioner under infusionen ska försiktighet iaktas vid återadministrering.

Infusionsreaktioner

Infusionsreaktioner (IR) var de vanligaste observerade biverkningarna i kliniska studier. IR kan innefatta allergiska reaktioner. Patienterna ska ges antihistaminer före infusionen, med eller utan antipyretika, (se avsnitt 4.2). Behandlingen av IR ska baseras på reaktionens svårighetsgrad och innebära minskning eller tillfälligt stopp av infusionen och/eller administrering av ytterligare antihistaminer, febernedsättande medel, och/eller kortikosteroider. Om allvarliga IR inträffar, ska infusionen omedelbart avbrytas och lämplig medicinsk behandling påbörjas. Återinsättande efter en allvarlig reaktion ska ske med försiktighet och under noggrann övervakning av den behandlande läkaren.

Spinal/Cervikal kompression

I kliniska studier har spinal/cervikal kompression (SCK) observerats både hos patienter som fick Vimizim och hos patienter som fick placebo. Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symptom på SCK (inklusive ryggont, förlamning av armar och ben under kompressionsnivån, urin- och avföringsinkontinens) och ges lämplig klinisk vård.

Natriumreducerad kost

Detta läkemedel innehåller 8 mg natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 0,4 % av det rekommenderade intaget på 2 g natrium som WHO rekommenderar för en vuxen, och administreras i infusionsvätska bestående av 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid (se avsnitt 6.6).

Sorbitol (E420)

Detta läkemedel innehåller 100 mg sorbitol per injektionsflaska, vilket motsvarar 40 mg/kg. Patienter med ärftlig fruktosintolerans (HFI) får inte ges detta läkemedel om det inte är strikt nödvändigt.

Spädbarn och småbarn (under 2 år) har kanske inte diagnostiserats med ärftlig fruktosintolerans (HFI) ännu. Läkemedel som innehåller sorbitol/fruktos och ges intravenöst kan vara livshotande. Behandlingens nytta för barnet jämfört med de associerade riskerna måste utvärderas noggrant före behandling.

En detaljerad anamnes beträffande HFI-symtom måste tas för varje patient innan detta läkemedel ges till dem.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data om användning av Vimizim för gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter för graviditet eller embryonal-/fosterutveckling (se avsnitt 5.3). Dessa studier är dock av begränsad betydelse. Som en försiktighetsåtgärd bör användning av Vimizim undvikas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Tillgängliga reproduktiva djurdata har visat utsöndring av elosulfase alfa i mjölk. Det är inte känt om elosulfase alfa utsöndras i bröstmjölk, men systemisk exponering via bröstmjölk förväntas inte. På

grund av avsaknad av humandata bör Vimizim endast ges till ammande kvinnor om de potentiella fördelarna kan anses väga tyngre än den potentiella risken för barnet.

Fertilitet

Ingen försämring av fertiliteten har observerats i prekliniska studier (se avsnitt 5.3) med elosulfase alfa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vimizim har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har rapporterats i samband med Vimiziminfusionen: om yrsel inträffar efter infusionen kan förmågan att framföra fordon och använda maskiner påverkas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Utvärderingen av biverkningar baseras på 176 patienter i åldrarna 5–57 år med MPS IVA, som fått 2 mg/kg elosulfase alfa en gång i veckan (n= 58), 2 mg/kg elosulfase alfa en gång varannan vecka (n= 59) eller placebo (n= 59) i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie.

De flesta biverkningarna i kliniska studier var IR, definierade som reaktioner efter påbörjad infusion och fram till slutet av dagen efter infusionen. Allvarliga IR observerades i kliniska studier, bland annat anafylaxi, överkänslighet och kräkningar. De vanligaste symtomen på IR (förekommer hos $\geq 10\%$ av patienterna som behandlades med Vimizim och med ytterligare $\geq 5\%$ vid jämförelse med placebo) var huvudvärk, illamående, kräkningar, feber, frossa och buksmärta. IR var i allmänhet milda eller måttliga, och frekvensen var högre under de första 12 veckorna av behandlingen och tenderar att minska med tiden.

Tabell över biverkningar

Tabell 2 nedan beskriver biverkningar från kliniska studier hos patienter som behandlas med Vimizim.

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar hos patienter som behandlats med Vimizim

MedDRA Klassificering av organsystem	MedDRA Rekommenderad term	Frekvens
Immunsystemet	Anafylaxi	Mindre vanliga
	Överkänslighet	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Yrsel	Mycket vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Mycket vanliga
Magtarmkanalen	Diarré, kräkningar, orofaryngeal smärta, smärta i övre buken, buksmärta, illamående	Mycket vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Vanliga
	Frossa	Mycket vanliga

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia	Mycket vanliga
---	---------	----------------

Beskrivning av utvalda biverkningar

Immunogenicitet

Alla patienter utvecklade antikroppar mot elosulfase alfa i kliniska studier. Ungefär 80 % av patienterna utvecklade neutraliserande antikroppar med förmåga att inhibera elosulfase alfa från att binda till den katjon-oberoende mannos-6-fosfat-receptorn. Fortsatt förbättring av effekt och minskning av keratansulfat (KS) i urinen observerades med tiden i studierna, trots närvaron av anti elosulfase alfa-antikroppar. Ingen korrelation hittades mellan högre antikroppstitrar eller positiva neutraliserande antikroppar och minskningar av effekt eller förekomst av anafylaxi eller andra överkänslighetsreaktioner. IgE-antikroppar mot elosulfase alfa upptäcktes i $\leq 10\%$ av behandlade patienter och har inte alltid varit relaterade till anafylaxi eller andra överkänslighetsreaktioner eller utsättande av behandling.

Pediatrik population

Hos patienter < 5 år ligger den övergripande säkerhetsprofilen för Vimizim vid 2 mg/kg/vecka i linje med den säkerhetsprofil som observerats för äldre barn.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I kliniska studier har elosulfase alfa-doser på upp till 4 mg/kg per vecka studerats och inga särskilda tecken eller symtom identifierades till följd av högre doser. Inga skillnader i säkerhetsprofilen observerades. För hantering av biverkningar, se avsnitt 4.4. och 4.8.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, enzymer. ATC-kod: A16AB12.

Verkningsmekanism

Mukopolysackaridoser innefattar en grupp lysosomala upplagringssjukdomar som orsakas av bristen på specifika lysosomala enzymer som erfordras för katabolismen av glykosaminoglykaner (GAG). MPS IVA kännetecknas av frånvaro eller markerad minskning av *N*-acetylgalaktosamin-6-sulfatas aktivitet. Sulfatas aktivitetsbrist leder till ansamling av GAG-substrat, KS och kondroitin 6 sulfat (C6S) i de lysosomala facken i cellerna i hela kroppen. Ansamlingen leder till utbredd cell-, vävnads- och organdysfunktion. Elosulfase alfa är avsedd att tillhandahålla det exogena enzymet *N*-acetylgalaktosamin-6-sulfatas som tas upp i lysosomerna och ökar katabolismen av GAG KS och C6S. Cellernas enzymupptag i lysosomer medieras av katjonoberoende mannos-6-fosfatreceptorer som leder till återställd GALNS-aktivitet och clearance av KS och C6S.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier med Vimizim har bedömt effekterna av behandlingen på de systemiska manifestationerna av MPS IVA i olika områden inklusive uthållighet, lungfunktion, tillväxthastighet och rörlighet, samt urin KS.

Totalt rekryterades 235 patienter med MPS IVA och exponerades för Vimizim i sex kliniska studier.

Säkerhet och effekt av Vimizim utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, fas 3-studie av 176 patienter med MPS IVA, i åldrarna 5 till 57 år. Majoriteten av patienterna var kortväxta, hade nedsatt rörlighet och muskuloskeletala symtom. Patienter som kunde gå mer än 30 meter (m), men mindre än 325 meter i en 6-minuters gångtest vid baslinjen inkluderades i studien.

Patienterna fick 2 mg/kg elosulfase alfa varje vecka (n= 58) eller 2 mg/kg varannan vecka (n= 59) eller placebo (n= 59) under totalt 24 veckor. Alla patienter behandlades med antihistaminer före varje infusion. Det primära effektmåttet var förändringen från baslinjen till vecka 24 av 6-minuters gångtestet jämfört med placebo. De sekundära effektmåtten var förändringen från baslinjen till vecka 24 av 3-minuters trapptestet och urin KS-nivåerna. Totalt deltog sedan 173 patienter i en förlängningsstudie där patienterna fick 2 mg/kg elosulfase alfa varje vecka eller 2 mg/kg varannan vecka, och sedan fick samtliga 2 mg/kg varje vecka efter att resultatet från veckan 24 blivit tillgängligt.

De primära och sekundära effektmåtten utvärderades vid vecka 24 (se tabell 3). Den modellerade behandlingseffekten på den promenerade sträckan under 6 minuter, jämfört med placebo, var 22,5 m (KI₉₅, 4,0, 40,9, p= 0,0174) för 2 mg/kg per veckoprogram. Den modellerade behandlingseffekten för antal trappor per minut, jämfört med placebo, var 1,1 trappor/minut (KI₉₅, -2,1, 4,4, p= 0,4935) för 2 mg/kg per veckoprogram. Den modellerade behandlingseffekten för den procentuella förändringen i urin KS, jämfört med placebo, var -40,7 % (KI₉₅, -49,0, -32,4, p <0,0001) för 2 mg/kg per veckoprogram. Skillnaden var störst mellan placebogrupperna och den veckovisa behandlingsgruppen för alla effektmått. Resultaten från varannan vecka-programmet för promenerad sträcka på 6 minuter eller antal trappor per minut var jämförbara med placebo.

Tabell 3: Resultat från placebokontrollerad klinisk studie med 2 mg per kg per vecka

	Vimizim			Placebo			Vimizim kontra placebo
	Baslinje	Vecka 24	Förändring	Baslinje	Vecka 24	Förändring	Skillnad i förändringar
N	58	57*	57	59	59	59	
6-minuters gångtest (meter)							
Genomsnittligt ± 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	
Modellbaserat genomsnitt [‡] (95 % KI) p-värde							22,5 (KI ₉₅ , 4,0, 40,9) (p = 0,0174)
3-minuters trapptest (trappor/minut)							
Genomsnittligt ± 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	
Modellbaserat genomsnitt [‡] (95 % KI) p-värde							1,1 (KI ₉₅ ; -2,1; 4,4) (p = 0,4935)

* En patient i Vimizimgruppen hoppade av efter 1 infusion

‡ Modellbaserat genomsnitt för Vimizim kontra placebo, justerat för baslinjen

Ytterligare förlängningsstudier har visat att patienter som fick elosulfase alfa 2 mg/kg varje vecka, upprätthållit initial förbättring i uthållighet och varaktig minskning av urin KS i upp till 156 veckor.

Pediatrik population

Det är viktigt att påbörja behandlingen så tidigt som möjligt.

Majoriteten av de patienter som fick Vimizim under kliniska studier var barn och ungdomar (5 till 17 år). I en öppen studie fick 15 pediatrika patienter under 5 år (9 månader till < 5 år) med MPS IVA 2 mg/kg Vimizim en gång i veckan i 52 veckor. Patienterna genomgick därför en långsiktig observationsstudie i uppföljningssyfte på minst ytterligare 52 veckor, i totalt 104 veckor. Säkerhetsresultaten och de farmakodynamiska resultaten för dessa patienter ligger i linje med resultaten som observerats hos patienter de första 52 veckorna (se avsnitt 4.8). Z-poäng för baslinjemedelvärdet (\pm SD) för normaliserad stående höjd var $-1,6 (\pm 1,61)$. Efter de första 52 veckornas behandling var z-poängen för normaliserad stående höjd $-1,9 (\pm 1,62)$. Z-poäng för medelvärdet vid vecka 104 (\pm SD) för normaliserad stående höjd var $-3,1 (\pm 1,13)$.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultaten för Vimizim för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för MPS IVA. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska parametrarna för elosulfase alfa utvärderades för 23 patienter med MPS IVA som fick veckovisa intravenösa infusioner på 2 mg/kg av elosulfase alfa under ca 4 timmar under 22 veckor, och parametrarna vid vecka 0 och vecka 22 jämfördes. Vid vecka 22 ökade genomsnittligt AUC_{0-t} och C_{max} med 181 % respektive 192 % jämfört med vecka 0.

Tabell 4: Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetisk parameter	Vecka 0 Genomsnittligt (SD)	Vecka 22 Genomsnittligt (SD)
AUC_{0-t} , minuter \cdot $\mu\text{g/ml}^*$	238 (100)	577 (416)
C_{max} , $\mu\text{g/ml}^\dagger$	1,49 (0,534)	4,04 (3,24)
CL, ml/minut/kg ‡	10,0 (3,73)	7,08 (13,0)
$t_{1/2}$, minut §	7,52 (5,48)	35,9 (21,5)
T_{max} , minut ¶	172 (75,3)	202 (90,8)

* AUC_{0-t} , ytan under plasmakoncentration-tid-kurvan från tiden noll till tiden för sista mätbara koncentrationen;

$^\dagger C_{max}$, observerade maximala plasmakoncentrationen;

‡ CL, total clearance av elosulfase alfa efter intravenös administrering;

$^\S t_{1/2}$, halveringstiden för elimination;

$^\P T_{max}$, tid från noll till maximal plasmakoncentration

Metabolism

Elosulfase alfa är ett protein och förväntas metaboliskt brytas ned genom peptidhydrolys. Följaktligen förväntas inte nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken hos elosulfase alfa.

Eliminering

Renal eliminering av elosulfase alfa anses vara en smärre vägsträcka till clearance. Genomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) ökade från 7,52 minuter vid vecka 0 till 35,9 minuter vid vecka 22. Manliga och

kvinnliga patienter hade jämförbar elosulfase alfa-clearance, och clearance växlade inte med ålder eller vikt vid vecka 22. Effekter av antikroppar på elosulfase alfa-farmakokinetiken utvärderades. Inget samband sågs mellan total antikroppstiter och elosulfase-clearance. Men patienter med positiva neutraliserande antikroppssvar hade minskade totala clearance-värden (CL) och förlängd $t_{1/2}$. Trots förändringen i farmakokinetikprofilen, påverkade förekomsten av neutraliserande antikroppar inte farmakodynamik, effektivitet eller säkerhet för patienterna som behandlades med elosulfase alfa. Inga ackumulering av elosulfase alfa i plasma var uppenbar efter den veckovisa doseringen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi som utvärderar centrala nervsystemet, andningsvägarna och kardiovaskulära systemet, toxicitet vid engångsdos och upprepad dosering på råttor och apor eller fertilitet och embryo-/fosterutveckling hos råttor eller kanin. Utvärderingen av den peri- och postnatale utvecklingsstudien på råttor försvåras på grund av efterföljande administrering av DPH, och har därför begränsad relevans.

Långtidsstudier på djur för att utvärdera karcinogen potential eller studier för att utvärdera mutagen potential har inte utförts med elosulfase alfa. Reproduktionsstudier har utförts på råttor med doser upp till 10 gånger den humana dosen och har inte visat några tecken på nedsatt fertilitet eller reproduktionsförmåga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Argininhydroklorid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel utöver de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för upp till 24 timmar vid 2°C–8°C följt av upp till 24 timmar vid 23°C–27°C.

Ur mikrobiologisk säkerhetssynpunkt, ska den utspädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C–8°C följt av upp till 24 timmar vid 23°C–27°C under administrering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av ofärgat glas (typ I) med propp av butylgummi och avrivbar försegling (aluminium) med plastlock.

Förpackningsstorlekar: 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje injektionsflaska med Vimizim är endast avsedd för engångsbruk. Vimizim måste spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) med aseptisk teknik. Den utspädda lösningen ska administreras till patienten med infusionsset. Ett infusionsset med ett in-line-filter på 0,2 µm kan användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Beredning av Vimiziminfusion

Aseptisk teknik ska användas.

Vimizim måste spädas före administrering.

Antalet injektionsflaskor som ska spädas baseras på den enskilda patientens vikt. Den rekommenderade dosen är 2 mg per kg.

1. Antalet injektionsflaskor som ska spädas baserat på den enskilda patientens vikt och den rekommenderade dosen på 2 mg/kg bestäms med hjälp av följande beräkning:
 - Patientens vikt (kg) multiplicerat med 2 (mg/kg) = patientdos (mg)
 - Patientdos (mg) dividerat med 1 (mg/ml koncentrat av Vimizim) = totalt antal ml Vimizim
 - Total mängd (ml) Vimizim dividerat med 5 ml per injektionsflaska = totalt antal injektionsflaskor
2. Det beräknade totala antalet injektionsflaskor avrundas uppåt till nästa hela injektionsflaska. Det beräknade antalet injektionsflaskor tas ut ur kylskåpet. Injektionsflaskorna får inte hettas upp eller värmas i mikrovågsugn. Skaka inte injektionsflaskorna.
3. En infusionspåse natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska är lämplig för intravenös administrering. Den totala infusionsvolymen bestäms av patientens kroppsvikt.
 - Patienter som väger mindre än 25 kg ges en total volym på 100 ml.
 - Patienter som väger 25 kg eller mer ges en total volym på 250 ml.
4. Innan Vimizim dras från injektionsflaskan, ska varje injektionsflaska inspekteras visuellt för att upptäcka partiklar och missfärgning. Eftersom detta är en proteinlösning, kan lätt flockulering (tunna genomskinliga fibrer) uppstå. Vimizimlösningen ska vara klar till svagt opalescent och färglös till blekgul. Använd inte lösningen om den är missfärgad eller om det finns partiklar i lösningen.
5. En viss volym av infusionsvätskan bestående av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), ska avlägsnas från infusionspåsen och slängas, som motsvarar den volym Vimizim-koncentrat som ska tillsättas.
6. Den beräknade volymen Vimizim, från framräknat antal injektionsflaskor, avlägsnas långsamt och försiktigt och utan att skaka dem i onödan.
7. Vimizim tillsätts långsamt och försiktigt till infusionspåsen och utan att skaka den.
8. Infusionspåsen roteras försiktigt så att Vimizim fördelar sig jämt i påsen. Skaka inte lösningen.
9. Den utspädda lösningen administreras till patienter med ett infusionsset. Ett infusionsset med ett in-line-filter på 0,2 µm kan användas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/914/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 april 2014
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lanseringen i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljningen överenskomma med den nationella behöriga myndigheten om innehåll och utformning av ett utbildningsprogram. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att, vid lanseringen, all sjukvårdspersonal som förväntas använda och/eller förskriva Vimizim är försedd med ett utbildningspaket.

Utbildningspaketet ska innehålla följande:

- Sammanfattning av produktresumén och bipacksedeln
- Utbildningsmaterial för vårdpersonal

Utbildningsmaterialet för vårdpersonal bör vara en steg för steg doserings- och administrationsguide som innehåller information om följande viktiga delar:

- beräkning av dos och infusionsvolym
- beräkning av infusionshastigheten
- risken för anafylaxi och allvarliga allergiska reaktioner och de åtgärder som krävs för att minimera den:
 - alla patienter ska få antihistaminer med eller utan antipyretika 30–60 minuter före infusionen
 - lämpligt medicinskt stöd ska finnas till hands när VIMIZIM® administreras
 - nödvändigheten av att omedelbart avbryta infusionen och initiera lämplig medicinskt behandling om dessa reaktioner skulle inträffa
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Inrätta ett sjukdomsregister för MPS IVA för att bedöma den långsiktiga säkerheten och effekten av elosulfase alfa.	Inlämning av slutrapport: Mars 2025

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vimizim 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
elosulfase alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska (5 ml lösning) innehåller 5 mg elosulfase alfa (1 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumacetattrihydrat;
Natriumdivätefosfatmonohydrat;
Argininhydroklorid;
Sorbitol (E420);
Polysorbat 20;
Vatten för injektionsvätskor;
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska
5 mg/5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk
Läs bipacksedeln före användning
Intravenös användning efter spädning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/914/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA 5 ml

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vimizim 1 mg/ml sterilt koncentrat
elosulfase alfa
IV efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 mg/5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Vimizim 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning elosulfase alfa

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Vimizim är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Vimizim
3. Hur du använder Vimizim
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Vimizim ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Vimizim är och vad det används för

Vimizim innehåller ett enzym, elosulfase alfa, som tillhör en grupp läkemedel som kallas enzymsubstitutionsbehandlingar. Det används för behandling av vuxna och barn med mukopolysackaridos typ IVA (sjukdomen MPS IVA, även kallad Morquio A syndrom).

Personer med sjukdomen MPS IVA saknar helt eller har inte tillräckligt med N-acetylgalaktosamin-6-sulfatas, ett enzym som bryter ner vissa ämnen i kroppen som till exempel keratansulfat som finns i många vävnader i kroppen, inklusive brosk och ben. Som ett resultat av det, bryts inte dessa specifika ämnen ner och bearbetas av kroppen som de borde. De ansamlas i vävnaderna, vilket stör deras normala funktion och orsakar symtomen på MPS IVA, till exempel svårighet att gå, svårighet att andas, kortväxthet och hörselnedsättning.

Hur Vimizim fungerar

Detta läkemedel ersätter det naturliga enzymet N-acetylgalaktosamin-6-sulfatas som saknas hos MPS IVA-patienter. Behandlingen har visat sig förbättra gångförmåga och minska halterna av keratansulfat i kroppen. Detta läkemedel kan förbättra symtomen vid MPS IVA.

2. Vad du behöver veta innan du använder Vimizim

Använd inte Vimizim

- Om du har haft livshotande allergiska reaktioner mot elosulfase alfa eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (listas i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

- Om du behandlas med Vimizim, kan du få infusionsreaktioner. En infusionsreaktion är en biverkning, inklusive allergisk reaktion, som inträffar under infusionen eller inom ett dygn efter infusionen (se avsnitt 4). Om du får en sådan reaktion, **ska du omedelbart kontakta din läkare.**
- Om du har en allergisk reaktion under infusionen kan din läkare sakta ner eller avbryta infusionen. Din läkare kan också ge dig ytterligare mediciner för att behandla eventuella allergiska reaktioner (t.ex. antihistaminer och/eller kortikosteroider (Kortison)).

- Om du får ont i ryggen, domningar i armar eller ben, eller förlorad kontroll över urinering eller avföring, **ska du omedelbart kontakta din läkare**. Dessa problem kan vara en del av sjukdomen och kan bero på tryck på ryggmärgen.

Andra läkemedel och Vimizim

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Du ska inte ta Vimizim under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Det är inte känt om Vimizim utsöndras i bröstmjolk. Diskutera med din läkare om fördelarna med att ta Vimizim är större än den möjliga risken för ditt nyfödda barn under amning. Det är inte känt vilka effekter Vimizim har på människans fertilitet. Ingen effekt på fertiliteten observerades hos djur.

Körförmåga och användning av maskiner

Yrsel har rapporterats hos vissa patienter under Vimiziminfusionen. Tala om för din läkare om du känner dig yr efter infusionen, särskilt om du ska framföra fordon eller använda maskiner där yrsel kan vara farligt.

Vimizim innehåller natrium och sorbitol (E420)

Detta läkemedel innehåller 8 mg natrium (huvudingrediens i bordssalt) per 5 ml injektionsflaska. Det motsvarar 0,4 % av det rekommenderade dagliga kostintaget av natrium för en vuxen.

Detta läkemedel innehåller 100 mg sorbitol per 5 ml injektionsflaska, vilket motsvarar 40 mg/kg. Sorbitol är en fruktoskälla. Om du (eller ditt barn) har ärftlig fruktosintolerans (HFI), en sällsynt genetisk sjukdom, får du (eller ditt barn) inte ta detta läkemedel om du inte har diskuterat det med läkare. Patienter med HFI kan inte bryta ned fruktosen och det kan orsaka allvarliga biverkningar. Innan du tar detta läkemedel måste du tala om för läkare om du (eller ditt barn) har HFI eller om ditt barn inte längre äter godis och sötsaker eller dricker söta drycker för att det mår illa, kräks eller upplever otrevliga effekter som svullen mage, magkramper eller diarré.

3. Hur du använder Vimizim

Din läkare eller sjuksköterska kommer att ge Vimizim till dig genom infusion i en ven.

Läkemedlet måste spädas innan det ges. Din läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig några läkemedel före behandlingen för att minska allergiska reaktioner och du kan också få läkemedel för att behandla eventuell feber.

Dos

Dosen är baserad på din kroppsvikt. Den rekommenderade doseringen för vuxna och barn är 2 mg/kg kroppsvikt som ges en gång per vecka som dropp (intravenös infusion) och det är samma för vuxna och barn. Varje infusion tar cirka 4 timmar. Behandlingen med Vimizim kan påbörjas vid så tidig ålder som möjligt, och är avsedd för långtidsbehandling.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar rapporterades huvudsakligen i samband med att patienterna fick läkemedlet eller strax efteråt ("infusionsreaktioner"). De allvarligaste biverkningarna var allvarliga allergiska reaktioner (som är mindre vanliga – kan drabba upp till 1 av 100 personer) och milda och måttliga kräkningar (som är mycket vanliga – kan drabba fler än 1 av 10 personer). Symtom på allergisk reaktion omfattar

utslag, klåda eller nässelutslag på huden (som är vanliga – kan drabba upp till 1 av 10 personer). **Om du får svårt att svälja, allvarlig andnöd eller väsande andning, svullnad av ansikte eller läppar, yrsel eller svag puls kan detta vara symtom på en allvarlig allergisk reaktion och du ska genast tala om det för din läkare.** Baserat på hur allvarlig biverkningen är kan din läkare sakta ned eller tillfälligt avbryta infusionen och/eller ge dig ytterligare läkemedel för att minska effekterna av allvarlig allergisk reaktion (t.ex. antihistaminer och/eller kortikosteroider) eller för att minska feber (febernedsättande).

Mycket vanliga biverkningar omfattar symtom på infusionsreaktioner såsom huvudvärk, illamående, feber, frossa och ont i magen. Andra mycket vanliga biverkningar är diarré, smärta i mun och svalg, yrsel och svårigheter att andas.

Vanliga biverkningar som observerades var muskelsmärta.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedlets säkerhet.

5. Hur Vimizim ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på injektionsflaskan efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnade injektionsflaskor:
Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).
Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd inte Vimizim om lösningen är missfärgad eller innehåller synliga partiklar.

Efter spädning:

Den utspädda lösningen ska användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C följt av upp till 24 timmar vid 23 °C–27 °C under infusionen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är elosulfase alfa. Varje ml koncentrat innehåller 1 mg elosulfase alfa. Varje injektionsflaska på 5 ml innehåller 5 mg elosulfase alfa.
- Övriga innehållsämnen är: natriumacetattrihydrat, natriumdivätefosfatmonohydrat, argininhydroklorid, sorbitol, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 under ”Vimizim innehåller natrium och sorbitol (E420)”).

Vimizims utseende och förpackningsstorlekar

Vimizim tillhandahålls som koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat). Det klara till svagt opalescenta och färglösa till blekgula koncentratet ska vara fritt från synliga partiklar.

Förpackningsstorlekar: 1 injektionsflaska på 5 ml.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

<----->
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Vimizim ska inte blandas med andra läkemedel i samma infusion, förutom de som nämns nedan.

Varje injektionsflaska med Vimizim är endast avsedd för engångsbruk. Vimizim måste spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) med aseptisk teknik. Den utspädda Vimizim-lösningen administreras till patienter med hjälp av ett infusionsset. Ett infusionsset utrustat med ett in-line-filter på 0,2 µm kan användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Beredning av Vimizim infusion (använd aseptisk teknik)

1. Det antal injektionsflaskor som ska spädas baserat på den enskilda patientens vikt ska bestämmas och tas ut ur kylan i god tid så att de kan nå 23°C–27°C. Injektionsflaskorna får ej hettas upp eller värmas i mikrovågsugn. Den rekommenderade doseringen är 2 mg/kg kroppsvikt administrerat en gång per vecka genom dropp i en ven (genom intravenös infusion). Varje infusion tar cirka 4 timmar.
 - Patientens vikt (kg) multiplicerat med 2 (mg/kg) = patientdos (mg)
 - Patientdos (mg) dividerat med 1 (mg/ml koncentrat av Vimizim) = totalt antal ml Vimizim
 - Total mängd (ml) Vimizim dividerat med 5 ml per injektionsflaska = totalt antal injektionsflaskor
2. Det beräknade totala antalet injektionsflaskor avrundas uppåt till nästa hela injektionsflaska.
3. En infusionspåse natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska är lämplig för intravenös administrering. Den totala infusionsvolymen bestäms av patientens kroppsvikt.
 - Patienter som väger mindre än 25 kg ges en total volym på 100 ml.
 - Patienter som väger 25 kg eller mer ges en total volym på 250 ml.
4. Före utspädning, ska varje injektionsflaska inspekteras med avseende på partiklar och missfärgning. Det klara till lätt opalescenta och färglösa till blekgula koncentratet ska vara fritt från synliga partiklar. Skaka inte injektionsflaskorna.

5. En viss volym av infusionsvätskan, bestående av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), ska dras från infusionspåsen på 100 ml eller 250 ml och slängas, motsvarande den volym Vimizim-koncentrat som ska tillsättas.
6. Den beräknade volymen Vimizim, från framräknat antal injektionsflaskor, dras upp långsamt och försiktigt och utan att skaka dem i onödan.
7. Vimizim ska långsamt läggas till infusionsvätskan med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %).

Utspädd med 100 ml infusionsvätska bestående av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) kommer den initiala hastigheten att vara 3 ml/timme. Infusionshastigheten ökas var 15:e minut på följande sätt: öka först hastigheten till 6 ml/timme, öka sedan hastigheten gradvis med 6 ml/timme var 15:e minut tills en maximal hastighet av 36 ml/timme nås.

Utspädd med 250 ml infusionsvätska bestående av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) kommer den initiala hastigheten att vara 6 ml/timme. Infusionshastigheten ökas var 15:e minut på följande sätt: öka först hastigheten till 12 ml/timme, öka sedan hastigheten gradvis med 12 ml/timme var 15:e minut tills en maximal hastighet av 72 ml/timme uppnås.

Patientens vikt (kg)	Total infusions-volym (ml)	Steg 1 Initial infusions-hastighet 0–15 minuter (ml/timme)	Steg 2 15–30 minuter (ml/timme)	Steg 3 30–45 minuter (ml/timme)	Steg 4 45–60 minuter (ml/timme)	Steg 5 60–75 minuter (ml/timme)	Steg 6 75–90 minuter (ml/timme)	Steg 7 90+ minuter (ml/timme)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

* Infusionshastigheten kan ökas allt eftersom infusionen tolereras av patienten.

8. Den utspädda lösningen ska blandas försiktigt före infusion.
9. Den utspädda lösningen ska inspekteras visuellt före användning med avseende på partiklar. Använd inte lösningen om den är missfärgad eller om det finns partiklar i lösningen.
10. Den utspädda lösningen ska användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar. Den bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C–8°C följt av upp till 24 timmar vid 23°C–27°C under administrering.