

VIMIZIM[®]▼ (ELOSULFASA) NÁVOD K DÁVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.
To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili
jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Zkrácená preskripční informace je uvedena na straně 11.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

V souvislosti s nežádoucími účinky je nutné zvláštní hlášení.

Verze: xx

Schvaleno SUKL: xx/20xx

PŘÍPRAVA NA PODÁNÍ PŘÍPRAVKU VIMIZIM®

VIMIZIM® je indikován k léčbě mukopolysacharidózy typu IVA (MPS IVA; syndrom Morquio A) u pacientů v jakémkoli věku.¹

Pro dávkování a podávání přípravku VIMIZIM® jsou doporučeny následující kroky vycházející ze souhrnu údajů o přípravku.¹ Další informace a pokyny získáte v úplném znění souhrnu údajů o přípravku, od vašeho lékaře a v metodických pokynech vašeho zdravotnického zařízení.

Na léčbu přípravkem VIMIZIM® by měl dohlížet lékař se zkušenostmi v léčbě pacientů se syndromem Morquio A či jinými dědičnými metabolickými onemocněními. Přípravek VIMIZIM® by měl podávat pouze příslušně proškolený zdravotník, který je schopen léčit případy vyžadující neodkladnou lékařskou péči.

UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ

Anafylaxe a závažné alergické reakce

V klinických studiích byly hlášeny anafylaxe a závažné alergické reakce. Proto musí být při podávání přípravku VIMIZIM® okamžitě dostupná náležitá lékařská pomoc.

Pokud se vyskytnou tyto reakce, okamžitě zastavte infuzi a zahajte příslušnou léčbu. U pacientů, u kterých se při předchozích infuzích vyskytly alergické reakce, je nutné dbát při opakovaném podání opatrnosti.

Reakce na infuzi (IR)

Většina nežádoucích účinků v klinických hodnoceních byly IR, které jsou definované jako reakce vyskytující se v době od zahájení infuze do konce dne následujícího po infuzi.

K závažným IR pozorovaným v klinických hodnoceních patří:

- Anafylaxe
- Hypersenzitivita
- Zvracení

Nejčastějšími příznaky IR (které se vyskytly u ≥ 10 % pacientů léčených přípravkem VIMIZIM®, o ≥ 5 % více v porovnání s placebem) byly:

- Bolest hlavy
- Zvracení
- Zimnice
- Pocit na zvracení
- Horečka
- Bolest břicha

IR byly obvykle mírné nebo středně závažné a jejich frekvence byla vyšší během prvních 12 týdnů léčby, s tendencí k nižší frekvenci v průběhu doby.

V pivotní studii se závažné IR vyskytly u < 3 % pacientů léčených přípravkem VIMIZIM®.

Vzhledem k možnosti hypersenzitivních reakcí by pacientům měla být 30 až 60 minut před zahájením infuze podána antihistaminika, s antipyretiky či bez antipyretik.

Komprese míchy/krční míchy (SCC)

V klinických hodnoceních byla SCC pozorována u pacientů, kterým byl podáván přípravek VIMIZIM®, i u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Pacienti by měli být monitorováni, zda se u nich nevyskytují známky a příznaky SCC (včetně bolesti zad, ochrnutí končetin pod úrovní komprese, močové a fekální inkontinence), a měla by jim být poskytnuta náležitá klinická péče.

Dieta s omezením sodíku

VIMIZIM® obsahuje 8 mg sodíku v jedné injekční lahvičce a podává se v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Intolerance fruktózy

VIMIZIM® obsahuje 100 mg sorbitolu (E420) v jedné injekční lahvičce. Pacientům s intolerancí fruktózy jako vzácnou dědičnou poruchou by tento přípravek neměl být podáván.

DOPORUČENÁ DÁVKA

- VIMIZIM® je injekční roztok pro infuzní podání a je dodáván v 5 ml injekčních lahvičkách pro jedno použití
- Doporučená dávka přípravku VIMIZIM® je 2 mg/kg tělesné váhy, podávaná jednou týdně v intravenózní infuzi v trvání přibližně 4 hodin

VÝPOČET

Ke stanovení objemu přípravku VIMIZIM® (1 mg/ml), který bude pacient potřebovat, proveďte tyto kroky:



Příklad výpočtu dávky u pacienta s hmotností < 25 kg

Hmotnost pacienta (16 kg) x dávka/kg (2 mg/kg) = dávka pro pacienta (32 mg).

Dávka pro pacienta (32 mg) dělená koncentrací přípravku VIMIZIM® 1 mg/ml = celkový počet ml přípravku VIMIZIM® (32 ml).

Celkové množství přípravku VIMIZIM® (32 ml) děleno objemem 5 ml v jedné injekční lahvičce = celkový počet injekčních lahviček zaokrouhlený nahoru na další celou lahvičku (7).

POZNÁMKA: Chcete-li převést kilogramy (kg) na libry (lb), vynásobte je 2,2. Pak použijte 0,9 ml přípravku VIMIZIM® 1 mg/ml na libru tělesné hmotnosti.

Příklad výpočtu dávky u pacienta s hmotností ≥ 25 kg

Hmotnost pacienta (28 kg) x dávka/kg (2 mg/kg) = dávka pro pacienta (56 mg).

Dávka pro pacienta (56 mg) dělená koncentrací přípravku VIMIZIM® 1 mg/ml = celkový počet ml přípravku VIMIZIM® (56 ml).

Celkové množství přípravku VIMIZIM® (56 ml) děleno objemem 5 ml v jedné injekční lahvičce = celkový počet injekčních lahviček zaokrouhlený nahoru na další celou lahvičku (12).

POZNÁMKA: Chcete-li převést kilogramy (kg) na libry (lb), vynásobte je 2,2. Pak použijte 0,9 ml přípravku VIMIZIM® 1 mg/ml na libru tělesné hmotnosti.

POTŘEBNÝ MATERIÁL

- VIMIZIM® 5 ml, injekční lahvičky pro jedno použití
- Injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) **100 ml** nebo **250 ml**
- Lze použít infuzní soupravu s jedním in-line filtrem 0,2 µm

ŘEDĚNÍ PŘED PODÁNÍM

Příprava přípravku VIMIZIM® k ředění za použití aseptické techniky.

VIMIZIM® musí být před podáním infuze naředěn injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na konečný objem 100 ml nebo 250 ml (podle hmotnosti pacienta) a podán intravenózně.

U pacientů s hmotností ≥ 25 kg by měl být VIMIZIM® připraven ve 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). U pacientů s hmotností < 25 kg by měl být VIMIZIM® připraven ve 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

UCHOVÁVÁNÍ A PÉČE O PŘÍPRAVEK:

Injekční lahvičky jsou pouze pro jedno použití

Chraňte před mrazem a neprotřepávejte

Chraňte před světlem

Všechny nepoužitý přípravek zlikvidujte

Z hlediska mikrobiologické bezpečnosti by měl být naředěný roztok použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím odpovědností uživatele. Běžně by tato doba před podáním neměla přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C a poté během podání až 24 hodin při teplotě 23 °C–27 °C.

PŘÍPRAVEK VIMIZIM® PŘIPRAVUJTE A PODÁVEJTE PODLE TĚCHTO KROKŮ:

Tento přípravek by měl být podáván pouze za dohledu lékaře se zkušenostmi v léčbě stavů vyžadujících neodkladnou lékařskou péči a měla by být použita aseptická technika.

Pacientům by měla být 30 až 60 minut před zahájením infuze podána antihistaminika, s antipyretiky či bez antipyretik.



BĚHEM PŘÍPRAVY ZABRAŇTE PROMÍCHÁNÍ.

1

PROVEĎTE VÝPOČET DÁVKY vysvětlený na straně 4 této brožury a určete, kolik injekčních lahviček přípravku VIMIZIM® budete potřebovat.

2

VYJMĚTE příslušný počet injekčních lahviček z chladničky. Injekční lahvičky nezahřívejte ani nehřejte v mikrovlnné troubě.

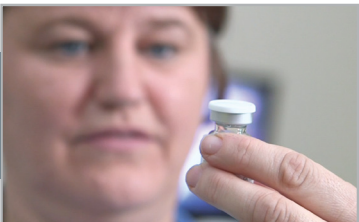
3



PŘIPRAVTE SI INFUZNÍ VAK obsahující injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Celkový objem infuze se stanoví podle tělesné hmotnosti pacienta.

TĚLESNÁ HMOTNOST	OBJEM INFUZE
< 25 kg	100 ml
≥ 25 kg	250 ml

4



Než přípravek VIMIZIM® natáhnete z injekční lahvičky, **KAŽDOU INJEKČNÍ LAHVIČKU PROHLÉDNĚTE**, zda neobsahuje částice nebo zda obsah nemá změněnou barvu. Protože je to bílkovinný roztok, může se v něm objevit slabá flokulace (tenká průhledná vlákna). Roztok přípravku VIMIZIM® by měl být čirý až slabě opalescentní a bezbarvý až světle žlutý. Nepoužívejte, pokud má roztok změněnou barvu nebo pokud jsou v něm částice. Výskyt tenkých průhledných vláken je přijatelný.

POKRAČOVÁNÍ NA DALŠÍ STRANĚ

5

Z infuzního vaku **NATÁHNĚTE A ZLIKVIDUJTE** injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) o objemu odpovídajícím objemu koncentráту přípravku VIMIZIM®, který má být přidán.

6

POMALU NATÁHNĚTE vypočtený objem přípravku VIMIZIM® z příslušného počtu injekčních lahviček a pomalu jej přidejte do infuzního vaku. Opatrně otáčejte infuzním vakem, aby bylo zajištěno řádné rozptýlení přípravku VIMIZIM®. Roztok neprotřepávejte.

7

PODEJTE NAŘEDĚNÝ ROZTOK PŘÍPRAVKU VIMIZIM® pacientům pomocí infuzní soupravy, která může být vybavena in-line filtrem 0,2 µm.

Léčba všech IR by měla vycházet ze závažnosti reakce a zahrnovat zpomalení nebo přechodné přerušení infuze a/nebo podání dalších antihistaminik, antipyretik a/nebo kortikosteroidů.

Dojde-li k závažným IR, okamžitě infuzi zastavte a zahajte příslušnou léčbu.

RYCHLOST INFUZE PODLE OBJEMU

PŘI NAŘEDĚNÍ DO 100 ML musí být počáteční rychlost infuze 3 ml/h. Rychlost infuze může být zvýšena podle tolerance pacientem vždy po 15 minutách, jak je uvedeno v tabulce 1; první zvýšení na rychlost 6 ml/h, pak každých 15 minut zvýšení rychlosti vždy o 6 ml/h, dokud není dosaženo maximální rychlosti 36 ml/h.

PŘI NAŘEDĚNÍ DO 250 ML musí být počáteční rychlost infuze 6 ml/h. Rychlost infuze může být zvýšena podle tolerance pacientem vždy po 15 minutách, jak je uvedeno v tabulce 1; první zvýšení na rychlost 12 ml/h, pak každých 15 minut zvýšení rychlosti vždy o 12 ml/h, dokud není dosaženo maximální rychlosti 72 ml/h.

Tabulka 1: Doporučené objemy a rychlost infuze

INTERVALY PRO ZVÝŠENÍ RYCHLOSTI INFUZE S PŘÍPRAVKEM VIMIZIM®	Hmotnost pacienta (kg)	
	< 25	≥ 25
	Celkový objem infuze (ml)	
	100	250
	Rychlost infuze (ml/h)	
Počáteční rychlost infuze 0–15 minut	3	6
15–30 minut	6	12
30–45 minut	12	24
45–60 minut	18	36
60–75 minut	24	48
75–90 minut	30	60
90+ minut	36	72

Rychlost infuze lze zvyšovat podle tolerance pacientem.

POZNÁMKY

[illegible]

Zkrácené preskripční informace

(Úplné informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku)

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Úplné informace o tom, jak hlásit nežádoucí účinky, naleznete v bodě 4.8 souhrnu údajů o přípravku v úplném znění. **Název přípravku:** VIMIZIM® (elosulfasum alfa) 1 mg/ml koncentrát pro roztok k intravenózní infuzi. **Balení:** Injekční lahvičky obsahující 5 mg elosulfasy alfa v 5 ml pro roztok k jednomu použití. Elosulfasa alfa je rekombinantní forma lidské N-acetylgalaktosamin-6-sulfatázy (rhGALNS) a vytváří se rekombinantní technologií DNA s použitím buněčné kultury z vaječníků křečků čínských (CHO). **Terapeutické indikace:** Přípravek VIMIZIM® je indikován k léčbě mukopolysacharidózy typu IVA (MPS IVA; syndrom Morquio A) u pacientů v jakémkoli věku. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek VIMIZIM® musí podávat příslušně proškolený zdravotník, který je schopen léčit emergentní zdravotní stavy. Podání v domácím prostředí pod dohledem náležitě proškoleného zdravotníka lze zvážit u pacientů, kteří infuze dobře snášejí. Doporučená dávka elosulfasy alfa je 2 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jednou týdně. Celkový objem infuze by měl být podáván přibližně po dobu 4 hodin (viz tabulka 1). Při naředění do 100 ml musí být počáteční rychlost infuze 3 ml/h. Rychlost infuze může být zvýšena podle tolerance pacientem vždy po 15 minutách, a sice: první zvýšení na rychlost 6 ml/h, pak každých 15 minut zvýšení rychlosti vždy o 6 ml/h, dokud není dosaženo maximální rychlosti 36 ml/h. Při naředění do 250 ml musí být počáteční rychlost infuze 6 ml/h. Rychlost infuze může být zvýšena podle tolerance pacientem vždy po 15 minutách, a sice: první zvýšení na rychlost 12 ml/h, pak každých 15 minut zvýšení rychlosti vždy o 12 ml/h, dokud není dosaženo maximální rychlosti 72 ml/h.

Tabulka 1: Doporučené objemy a rychlost infuze*

Hmotnost pacienta (kg)	Celkový objem infuze (ml)	Krok 1 Počáteční rychlost infuze 0–15 minut (ml/h)	Krok 2 15–30 minut (ml/h)	Krok 3 30–45 minut (ml/h)	Krok 4 45–60 minut (ml/h)	Krok 5 60–75 minut (ml/h)	Krok 6 75–90 minut (ml/h)	Krok 7 90+ minut (ml/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

*Rychlost infuze lze zvyšovat podle tolerance pacientem.

Kontraindikace: Život ohrožující hypersenzitivita (anafylaktická reakce) na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** V klinických studiích byla hlášena anafylaxe a závažné alergické reakce. Z tohoto důvodu musí být při podávání elosulfasy alfa okamžitě k dispozici náležitá lékařská pomoc. Pokud se vyskytnou tyto reakce, okamžitě zastavte infuzi a zahajte příslušnou léčbu. Je nutno postupovat podle současných lékařských standardů pro akutní léčbu. U pacientů, u kterých se při předchozí infuzi vyskytl alergické reakce, je nutné dbát při opakovaném podání opatrnosti. **Reakce na infuzi (IR):** IR byly v klinických hodnoceních nejčastěji pozorovány nežádoucími účinky. Reakce na infuzi mohou zahrnovat alergické reakce. Pacientům by měla být před infuzí podána antihistaminika, s antipyretiky nebo bez antipyretik. Léčba IR by měla vycházet ze závažnosti reakce a zahrnovat zpomalení nebo přechodné přerušení infuze a/nebo podání dalších antihistaminik, antipyretik a/nebo kortikosteroidů. Dojde-li k závažným IR, okamžitě infuzi zastavte a zahajte příslušnou léčbu. Opětovné podání po závažné reakci by se mělo provádět opatrně a za pečlivého sledování ošetřujícím lékařem. V klinických hodnoceních byla pozorována komprese míchy/krční míchy (SCC) u pacientů, kterým byl podáván přípravek VIMIZIM®, i u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Pacienti by měli být monitorováni, zda se u nich nevyskytují známky a příznaky SCC (včetně bolesti zad, ochrnutí končetin pod úrovní komprese, močové a fekální inkontinence), a měla by jim být poskytnuta náležitá klinická péče. Tento léčivý přípravek obsahuje 8 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku a podává se v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). **Sorbitol:** Tento léčivý přípravek obsahuje 100 mg sorbitolu v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 40 mg/kg. Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nesmí být tento přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné. U malých dětí (do 2 let) nemusí být hereditární intolerance fruktózy ještě diagnostikována. Před léčbou musí být plně vyhodnocen léčebný přínos pro dítě v porovnání se souvisejícími riziky. U každého pacienta musí být před podáním tohoto léčivého přípravku zjištěna podrobná anamnéza se zaměřením na symptomy HIF. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek VIMIZIM® má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během infuzí přípravku VIMIZIM® byly hlášeny závratě; dojde-li k závratím po infuzi, může to ovlivnit schopnost řídit a

obsluhovat stroje. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání přípravku VIMIZIM® těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství nebo embryonální/fetální vývoj. Jako bezpečnostní opatření se podávání přípravku VIMIZIM® v těhotenství nedoporučuje, pokud to není nezbytně nutné. Dostupné reprodukční údaje u zvířat prokázaly vylučování elosulfasy alfa do mateřského mléka. Není známo, zda dochází k vylučování elosulfasy alfa do lidského mateřského mléka, ale systémová expozice prostřednictvím mateřského mléka se nepředpokládá. Vzhledem k nedostatku údajů týkajících se použití u člověka by měl být přípravek VIMIZIM® podáván kojícím ženám, pouze pokud potenciální přínos převáží potenciální riziko pro dítě. **Nežádoucí účinky:** Většinu nežádoucích účinků v klinických hodnoceních představovaly reakce na infuzi (IR), které jsou definovány jako reakce vyskytující se v době od zahájení infuze do konce dne následujícího po infuzi. V klinických hodnoceních byly pozorovány závažné reakce na infuzi; mezi ně patřila anafylaxe, hypersenzitivita a zvracení. Nejběžnější příznaky reakcí na infuzi (vyskytující se u ≥ 10 % pacientů léčených přípravkem VIMIZIM®, o ≥ 5 % více v porovnání s placebem) byly bolesti hlavy, pocit na zvracení, zvracení, horečka, zimnice a bolest břicha. IR byly obvykle mírné nebo středně závažné a jejich frekvence byla vyšší během prvních 12 týdnů léčby, s tendencí k nižší frekvenci v průběhu doby. K velmi častým (≥ 1/10) reakcím patřily hypersenzitivita, bolest hlavy, závratě, dušnost, průjem, zvracení, orofaryngeální bolest, bolest v epigastriu, bolest břicha, pocit na zvracení, zimnice a horečka. Hypersenzitivita a myalgie byly časté (≥ 1/100 až < 1/10) nežádoucí účinky. U všech pacientů v klinických hodnoceních se vytvořily protilátky proti elosulfase alfa. Přibližně u 80 % pacientů se vytvořily neutralizační protilátky schopné inhibovat vazbu elosulfasy alfa na receptor manozy-6-fosfátu nezávislý na kationtech. V průběhu doby bylo napříč klinickými hodnoceními pozorováno trvalé zlepšení ukazatelů účinnosti a snížení keratansulfátu (KS) v moči, bez ohledu na přítomnost protilátek proti elosulfase alfa. Nebyly zjištěny žádné korelace mezi vyššími titry protilátek nebo pozitivitou neutralizačních protilátek a snížením ukazatelů účinnosti nebo vznikem anafylaxe či jiných hypersenzitivních reakcí. IgE protilátky proti elosulfase alfa byly zjištěny u ≤ 10 % léčených pacientů a nesouvisely důsledně s anafylaxí ani jinými hypersenzitivními reakcemi a/nebo ukončením léčby. U pacientů ve věku do 5 let odpovídal celkový bezpečnostní profil přípravku VIMIZIM® v dávce 2 kg/kg/týden bezpečnostnímu profilu přípravku VIMIZIM® pozorovanými u starších dětí. **Předávkování:** V klinických hodnoceních byly zkoumány dávky elosulfasy alfa až do 4 mg/kg/týden a byly pozorovány nežádoucí účinky podobné nežádoucím účinkům v pilotním klinickém hodnocení. **Seznam pomocných látek:** Trihydrát natrium-acetátu, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, arginin hydrochlorid, sorbitol, polysorbát 20, voda na injekce. **Inkompatibility:** Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky. **Uchovávání a použití:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. **Po naředění:** Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po otevření a před použitím po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C a poté až 24 hodin při teplotě 23 °C–27 °C. Z hlediska mikrobiologické bezpečnosti by měl být naředěný roztok použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím odpovědností uživatele. Běžně by tato doba před podáním neměla přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C a poté během podání až 24 hodin při teplotě 23 °C–27 °C. **Příprava infuze přípravku VIMIZIM®:** Viz úplné znění souhrnu údajů o přípravku. **Zákonná kategorie:** Přípravek vázaný na lékařský předpis. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BioMarin International, Shanbally, Ringaskiddy, County Cork, P43 R298, Irsko. **Registrační číslo(a):** EU/1/14/914/001 **Datum první registrace:** 28. duben 2014. **Datum revize textu:** Říjen 2018 VIMIZIM® je obchodní značka společnosti BioMarin Pharmaceuticals Ltd. Další informace jsou k dispozici u společnosti BioMarin International Limited, Shanbally, Ringaskiddy, County Cork, P43 R298, Irsko.

Zdravotníci pracovníci musí hlásit nežádoucí účinky v souladu s lokálními požadavky.

Nežádoucí účinky by měly být hlášeny také společnosti BioMarin na čísle +1 415 506 6179 nebo na e-mailové adrese drugsafety@bmrn.com

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Literatura: 1. VIMIZIM® Souhrn údajů o přípravku.

© 2019 BioMarin Europe Ltd. Všechna práva vyhrazena.
EU/VIM/0088 říjen 2019.