ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cerezyme 400 Unidades Pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco contém 400 unidades* de imiglucerase**.

Após a reconstituição, a solução contém 40 unidades (aproximadamente 1,0 mg) de imiglucerase por ml (400 U/10 ml). Cada frasco deve ser diluído antes de ser utilizado (ver secção 6.6).

* Uma unidade de enzima (U) é definida como a quantidade de enzima que catalisa a hidrólise de uma micromole de substrato sintético para-nitrofenil-β-D-glucopiranosido (pNP-Glc) por minuto, a 37°C.
** A imiglucerase é uma forma modificada de β-glucosidase ácida humana e é produzida pela tecnologia de ADN recombinante utilizando cultura de células de mamífero, Ovário de Hamster Chinês, com modificação da manose para afinidade com o macrófago.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada frasco contém 41 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.
Cerezyme é um pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cerezyme (imiglucerase) está indicado para utilização como terapêutica enzimática de substituição de longa duração em doentes com um diagnóstico confirmado de doença de Gaucher não neuronopática (Tipo 1) ou neuronopática crónica (Tipo 3) que apresentam manifestações não neurológicas clinicamente significativas da doença.

As manifestações não neurológicas da doença de Gaucher incluem uma ou mais das seguintes condições:

- anemia após exclusão de outras causas, como, por exemplo, deficiência em ferro
- trombocitopenia
- doença óssea, após exclusão de outras causas, como, por exemplo, deficiência de vitamina D
- hepatomegalia ou esplenomegalia

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento da doença deve ser orientado por médicos com conhecimento no tratamento da doença de Gaucher.

Posologia

Devido à heterogeneidade e à natureza multi-sistémica da doença de Gaucher, a dosagem deve ser individualizada para cada doente, com base na avaliação do conjunto de todas as manifestações clínicas da doença. Assim que a resposta individual do doente tenha sido bem estabelecida a todas as manifestações clínicas relevantes, as doses e a frequência de administração podem ser ajustadas com o objectivo de manter os parâmetros óptimos já alcançados para todas as manifestações clínicas ou de melhorar ainda mais aqueles parâmetros clínicos que ainda não foram normalizados.

Uma gama de regimes posológicos demonstrou ser eficaz em relação a algumas ou todas as manifestações não neurológicas da doença. A utilização inicial de uma dose de 60 U/kg de peso corporal, de 2 em 2 semanas, permitiu obter a melhoria dos parâmetros hematológicos e viscerais num período de 6 meses após o início da terapêutica, e a administração prolongada parou a progressão ou melhorou a doença óssea. Demonstrou-se que a administração de doses baixas tais como 15 U/kg de peso corporal de 2 em 2 semanas, resulta na melhoria dos parâmetros hematológicos e das organomegalias, mas não dos parâmetros ósseos. A frequência habitual de perfusão é uma vez de 2 em 2 semanas (quinzenal); esta é a frequência de perfusão para a qual existe um maior número de resultados disponíveis.

População pediátrica
Não é necessário o ajuste da dose para a população pediátrica

A eficácia de Cerezyme nos sintomas neurológicos de pessoas com doença de Gaucher neuropática crónica não foi estabelecida e não pode recomendar-se nenhum regime posológico especial para estas manifestações (ver secção 5.1).

Modo de administração

Após a reconstituição e diluição, a preparação é administrada por perfusão intravenosa. Nas perfusões iniciais, Cerezyme deve ser administrado a uma taxa de perfusão não superior a 0,5 unidades por kg de peso corporal por minuto. Nas administrações subsequentes, a taxa de perfusão deve ser aumentada mas não deve ser superior a 1 unidade por kg de peso corporal por minuto. Os incrementos da taxa de perfusão devem ocorrer sob supervisão de um profissional de saúde.

Nos doentes que tenham tolerado bem as perfusões durante vários meses, pode considerar-se a realização da perfusão de Cerezyme em casa. A decisão de passar o doente para perfusão em casa deve ser tomada após avaliação e recomendação pelo médico assistente. A perfusão de Cerezyme pelo doente ou prestador de cuidados em casa exige formação por um profissional de saúde num ambiente hospitalar. O doente ou prestador de cuidados receberá instruções sobre técnicas de perfusão e o registo em diário de tratamento. Os doentes que experimentem acontecimentos adversos durante a perfusão devem interromper imediatamente a perfusão e procurar um profissional de saúde. As perfusões subsequentes podem ter de ocorrer em ambiente hospitalar. As doses e taxa de perfusão devem permanecer constantes em casa, e não devem ser alteradas sem supervisão de um profissional de saúde.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamente antes da administração, ver secção 6.6.

Os médicos ou os profissionais de cuidados de saúde são encorajados a registarem os doentes com a doença de Gaucher, incluindo aqueles com manifestações neuronopáticas crónicas da doença, no "Registo de Gaucher do ICGG" (ver secção 5.1).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

Dados actuais, utilizando uma triagem ELISA seguida de uma análise de confirmação por radioimunoprecipitação, indicam que aproximadamente 15% dos doentes tratados desenvolvem anticorpos (IgG) anti-imiglucerase durante o primeiro ano de tratamento, mais frequentemente durante os primeiros seis meses e só muito raramente após 12 meses de terapêutica. Foi sugerido que os doentes, nos quais se suspeita de uma resposta diminuída ao tratamento, sejam monitorizados periodicamente para detecção de anticorpos IgG contra à imiglucerase. Tal como acontece com qualquer produto proteico administrado por via intravenosa, são possíveis reacções graves de hipersensibilidade de tipo alérgico. Caso ocorram estas reacções, recomenda-se a descontinuação imediata da perfusão de Cerezyme e deve iniciar-se tratamento médico apropriado. Devem observar-se as actuais normas médicas para o tratamento de emergência.

Os doentes que desenvolvem anticorpos à imiglucerase apresentam um risco superior de sofrerem uma reacção de hipersensibilidade. (ver secção 4.8). Se um doente manifestar uma reacção que sugira hipersensibilidade, é aconselhável fazer mais análises quanto aos anticorpos anti-imiglucerase. Tal como acontece com qualquer produto proteico intravenoso, poderão ocorrer reacções graves de hipersensibilidade do tipo alérgicas, mas estas ocorrem raramente. Caso ocorram reacções deste tipo, recomenda-se a interrupção imediata da perfusão com Cerezyme, devendo ser iniciado tratamento médico adequado. Deverão cumprir-se as normas médicas padronizadas existentes para o tratamento de emergência.

Os doentes que desenvolveram anticorpos ou sintomas de hipersensibilidade à Ceredase (alglucerase) devem ser tratados com precaução com Cerezyme (imiglucerase).

Sódio

Este medicamento contém 41 mg de sódio por frasco, equivalente a 2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. É administrado numa solução intravenosa de cloreto de sódio a 0,9% (ver secção 6.6). Deve ser considerado em doentes em dieta controlada de cloreto de sódio.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram realizados estudos de interacção.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existe uma experiência limitada com base no resultado de 150 gravidezes (principalmente fundamentada em notificações espontâneas e revisões da literatura) que sugere que a utilização de Cerezyme é benéfica no controlo da doença de Gaucher subjacente durante a gravidez. Para além disso, estes dados indicam não haver toxicidade de Cerezyme relacionada com malformações do feto, embora as evidências estatísticas sejam baixas. Raramente foi notificada morte do feto, embora não seja claro se este facto está relacionado com a utilização de Cerezyme ou com a doença de Gaucher subjacente.

Não foram efectuados estudos em animais no que respeita à avaliação dos efeitos de Cerezyme na gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto e desenvolvimento pós-natal. Não se sabe se

Cerezyme passa para o feto em desenvolvimento através da placenta.

É necessário realizar uma avaliação do risco-benefício do tratamento para cada gravidez, nas mulheres com doença de Gaucher grávidas e naquelas que tencionam engravidar. As mulheres com doença de Gaucher que engravidam podem passar por um período de aumento da actividade da doença durante a gravidez e o puerpério. Este inclui um aumento do risco de manifestações esqueléticas, exacerbação citopenia, hemorragia e um aumento da necessidade de transfusões. Sabe-se que tanto a gravidez como a lactação afectam a homeostasia do cálcio materna e aceleram a renovação óssea. Isto pode contribuir para a carga representada pelas afecções ósseas na doença de Gaucher.

As mulheres sem tratamento prévio devem ser aconselhadas a considerar iniciar a terapêutica antes da concepção de modo a obter-se um estado de saúde óptimo. Nas mulheres a receberem Cerezyme, deve considerar-se a continuação do tratamento durante a gravidez. É necessário proceder à monitorização rigorosa da gravidez e das manifestações clínicas da doença de Gaucher para se individualizar a posologia de acordo com as necessidades da doente e a resposta à terapêutica.

Amamentação

Desconhece-se se a substância activa é excretada no leite humano, contudo, é provável que a enzima seja digerida no tracto gastrointestinal da criança.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Cerezyme sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Lista tabelada de reações adversas

As reacções adversas encontram-se listadas por classe e frequência do sistema de órgãos (frequentes (≥1/100 a <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100) e raros (≥1/10.000 a <1/1.000)). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistemas de órgãos segundo a base de dados MeDRA	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças do sistema nervoso		Tonturas, cefaleia, parestesia*	
Cardiopatias		Taquicardia*, cianose*	
Vasculopatias		Rubor*, hipotensão*	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia*, tosse*		
Doenças gastrointestinais		Vómitos, náusea, cãibras abdominais, diarreia	
Doenças do sistema imunitário	Reacções de hipersensibilidade		Reacções anafilactóides
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária/angioedema*, prurido*, erupção cutânea*		

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia, lombalgia*	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Desconforto no local da perfusão, ardor no local da perfusão, edema no local da perfusão, abcesso estéril no local da injecção, desconforto no peito*, febre, calafrios, fadiga	

Em alguns casos verificaram-se sintomas sugestivos de hipersensibilidade (*assinalados na tabela anterior) em cerca de 3% dos doentes, que tiveram início durante ou pouco tempo depois das perfusões. Geralmente, estas alterações respondem a tratamento com anti-histamínicos e/ou corticosteróides. Assim deve ser recomendado aos doentes que interrompam a perfusão do produto e entrem em contacto com os seus médicos assistentes, caso venham a manifestar tais sintomas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem. Foram utilizadas doses até 240 U/kg de peso corporal uma vez de duas em duas semanas, no tratamento de doentes.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Enzimas-imiglucerase (β-glucocerebrosidase, obtida por recombinação genética e marcada para o macrófago), código ATC: A16AB02.

Mecanismo de ação

A doença de Gaucher é uma doença metabólica rara, de transmissão autossómica recessiva que resulta de uma deficiência da enzima lisossómica β-glucosidase ácida. Esta enzima decompõe a glucosilceramida, um componente fundamental da estrutura lipídica da membrana celular, em glucose e ceramida. Em indivíduos com doença de Gaucher, a degradação da glucosilceramida é insuficiente, levando à acumulação de grandes quantidades deste substrato dentro dos lisossomas dos macrófagos (denominados "células de Gaucher"), originando patologia secundária generalizada.

As células de Gaucher encontram-se, predominantemente, no fígado, baço e medula óssea e, ocasionalmente, no pulmão, rim e intestino. Clinicamente, a doença de Gaucher é um espectro fenotípico heterogéneo. As manifestações mais frequentes da doença são hepatosplenomegalia, trombocitopenia, anemia e patologia do esqueleto. As anomalias do esqueleto são frequentemente as características mais debilitantes e incapacitantes da doença de Gaucher. Estas manifestações no esqueleto incluem infiltração da medula óssea, osteonecrose, dores nos ossos e crises ósseas, osteopenia e osteoporose, fracturas patológicas e atraso de crescimento. A doença de Gaucher está

associada à produção aumentada de glucose e a uma elevada taxa de consumo energético em repouso, o que pode contribuir para fadiga e caquexia. Os indivíduos com doença de Gaucher podem também ter um perfil inflamatório de grau reduzido. Além disso, a doença de Gaucher tem estado associada a um risco aumentado de alterações na imunoglobulina como, por exemplo, hiperimunoglobulinemia, gamapatia policlonal, gamapatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) e mieloma múltiplo. A história natural da doença de Gaucher mostra normalmente progressão, com o risco de complicações irreversíveis que surgem em vários órgãos ao longo do tempo. As manifestações clínicas da doença de Gaucher podem afectar negativamente a qualidade de vida. A doença de Gaucher está associada a morbilidade aumentada e mortalidade precoce.
Os sinais e sintomas presentes na infância representam tipicamente doença de Gaucher mais grave. Nas crianças, a doença de Gaucher pode levar a atraso de crescimento e puberdade tardia.

A hipertensão pulmonar é uma complicação conhecida da doença de Gaucher. Os doentes que foram sujeitos a uma esplenectomia correm um maior risco de doença pulmonar. A terapêutica com Cerezyme reduz a necessidade de esplenectomia na maioria dos casos e o tratamento precoce com Cerezyme tem estado associado a um risco reduzido de hipertensão pulmonar. Recomenda-se que depois de se diagnosticar a doença de Gaucher sejam feitas avaliações de rotina, e ao longo do tempo, para detectar a presença de hipertensão pulmonar. Os doentes diagnosticados com hipertensão pulmonar, em particular, devem receber doses adequadas de Cerezyme para assegurar o controlo da doença de Gaucher subjacente, assim como devem ser avaliados quanto à necessidade de tratamentos específicos adicionais para a hipertensão pulmonar.

Efeitos farmacodinâmicos

A imiglucerase (ß-glucosidase ácida recombinante com afinidade para o macrófago) substitui a actividade enzimática deficiente, fazendo a hidrólise da glucosilceramida, corrigindo assim a patofisiologia inicial e prevenindo a patologia secundária. Cerezyme diminui o tamanho do baço e do fígado, melhora ou normaliza a trombocitopenia e a anemia, melhora ou normaliza a densidade mineral óssea e o peso da medula óssea, e reduz ou elimina as dores ósseas e as crises ósseas. Cerezyme reduz a taxa de consumo energético em repouso. Cerezyme demonstrou melhorar os aspectos mentais e físicos na qualidade de vida de pessoas com doença de Gaucher. Cerezyme diminui a quitotriosidase, um biomarcador para a acumulação de glucosilceramida em macrófagos e para a resposta ao tratamento. Nas crianças, Cerezyme demonstrou permitir o desenvolvimento normal da puberdade e induzir crescimento de compensação, levando a uma estatura e densidade mineral óssea normais na idade adulta.

Eficácia e segurança clínicas

A taxa e extensão da resposta ao tratamento com Cerezyme é dependente da dose. Regra geral, a melhoria nos sistemas de órgãos com uma taxa de renovação mais rápida, como o hematológico, consegue-se verificar mais rapidamente, do que nos que apresentam uma taxa de renovação mais lenta como, por exemplo, o sistema ósseo.
Numa análise do Registo de Gaucher do ICGG de um grupo grande de doentes (n=528) com doença de Gaucher do tipo 1, foi observado um efeito dependente do tempo e da dose de Cerezyme relativamente a parâmetros hematológicos e viscerais (contagem de plaquetas, concentração de hemoglobina, volume do baço e do fígado) dentro do intervalo de doses de 15, 30 e 60 U/kg de peso corporal uma vez de 2 em 2 semanas. Os doentes tratados com 60 U/kg de peso corporal de 2 em 2 semanas apresentaram melhoria mais rápida e um maior efeito máximo do tratamento comparativamente com doentes a tomar doses mais baixas.

Do mesmo modo, numa análise do Registo de Gaucher do ICGG da densidade mineral óssea utilizando densitometria radiológica de dupla energia (DXA) em 342 doentes, ao fim de 8 anos de tratamento obteve-se densidade mineral óssea normal com uma dose de Cerezyme de 60 U/kg de peso corporal uma vez de 2 em 2 semanas, mas não com as doses inferiores de 15 e 30 U/kg de peso corporal uma vez de 2 em 2 semanas (Wenstrup et al, 2007).

Num estudo que investigou 2 grupos de doentes tratados com uma dose mediana de 80 U/kg de peso corporal de 4 em 4 semanas e uma dose mediana de 30 U/kg de peso corporal de 4 em 4 semanas, entre os doentes com uma pontuação ≥ 6 de peso de medula óssea, um número maior de doentes no grupo da dose mais elevada (33%; n=22) obteve uma redução de 2 pontos ao fim de 24 meses de tratamento com Cerezyme comparativamente com doentes no grupo da dose mais baixa (10%; n=13) (de Fost et al, 2006).

O tratamento com Cerezyme na dose de 60 U/kg de peso corporal uma vez de 2 em 2 semanas, demonstrou melhoria logo ao fim de 3 meses, nas dores ósseas, diminuição nas crises ósseas no espaço de 12 meses e melhoria na densidade mineral óssea ao fim de 24 meses de tratamento (Sims et al, 2008).

A frequência habitual de perfusão é uma vez de 2 em 2 semanas (ver secção 4.2). Em doentes adultos com doença de Gaucher do tipo 1 residual estável foi estudada a terapêutica de manutenção de 4 em 4 semanas (Q4) com uma dose cumulativa igual à soma de duas doses quinzenais (Q2). O objectivo composto predefinido compreendia alterações a partir da linha de base na hemoglobina, nas plaquetas, no volume do fígado e do baço, nas crises ósseas e na doença óssea. O facto de serem atingidos ou mantidos os objectivos terapêuticos da Doença de Gaucher, em termos de parâmetros hematológicos e viscerais, constituiu um objectivo adicional. Sessenta e três por cento do grupo Q4 (perfusão mensal) e 81% dos doentes tratados no regime Q2 (perfusão quinzenal) atingiu, no Mês 24, o objectivo composto predefinido; a diferença não foi estatisticamente significativa com base num intervalo de confiança (IC) de 95% (- 0,357, 0,058. Oitenta e nove por cento do grupo Q4 e 100% dos doentes trados com o regime Q2 atingiram o objectivo terapêutico composto predefinido; a diferença não foi estatisticamente significativa com base num intervalo de confiança (IC) de 95% (- 0,231, 0,060. Um regime de perfusão Q4 pode ser uma opção terapêutica para alguns doentes adultos com Doença de Gaucher tipo 1 residual estável

Não foram conduzidos estudos clínicos controlados sobre a eficácia de Cerezyme nas manifestações neurológicas da doença. Por isso não podem ser retiradas conclusões sobre o efeito da terapêutica enzimática de substituição nas manifestações neurológicas da doença.

Os médicos ou os profissionais de cuidados de saúde são encorajados a registarem os doentes com a doença de Gaucher, incluindo aqueles com manifestações neuronopáticas crónicas da doença, no "Registo de Gaucher do ICGG". Os dados dos doentes serão reunidos anonimamente neste registo. Os objectivos do "Registo de Gaucher do ICGG" são de aumentar a compreensão da doença de Gaucher e avaliar a eficácia da terapêutica enzimática de substituição, levando finalmente ao aperfeiçoamento da utilização segura e eficaz de Cerezyme.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Durante 1 hora de perfusão endovenosa de 4 dosagens diferentes (7,5, 15, 30, 60 U/kg) de imiglucerase o estado de equilíbrio da actividade enzimática foi atingido ao fim de 30 minutos. Após a perfusão a actividade enzimática no plasma diminui rapidamente, apresentando uma semi-vida entre 3,6 a 10,4 minutos. A depuração plasmática variou de 9,8 até 20,3 ml /min/kg de peso corporal (média ± desvio padrão, 14,5 ± 4,0 l/min/kg). O volume de distribuição corrigido para o peso, variou de 0,09 a 0,15 l/kg (média ± desvio padrão 0,12 ± 0,02 l/kg). Estas variáveis não parecem ser influenciadas pela dose ou duração da perfusão. Contudo, apenas foram estudados 1 ou 2 doentes para cada valor de dose e velocidade de perfusão.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos particulares para o ser humano baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e repetida, e genotoxicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol,
citrato de sódio (para ajustar o pH),
ácido cítrico mono-hidratado (para ajustar o pH),
polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis não abertos:
3 anos

Solução diluída:
De um ponto de vista de segurança microbiológica, o produto deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja imediatamente utilizado, a conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder as 24 horas a 2ºC - 8ºC, com protecção da luz.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cerezyme é fornecido em frascos de vidro borossilicatado de tipo I (transparente) de 20 ml. A tampa do frasco é constituída por uma rolha de borracha butílica siliconada e um dispositivo de segurança destacável.

Cada frasco contém um pequeno excedente de 0,6 ml de forma a obter o volume necessário para permitir que seja retirado o volume exacto.

Tamanho das embalagens: 1, 5 ou 25 frascos por embalagem.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cada frasco para injetáveis de Cerezyme destina-se a utilização única apenas.
O pó para concentrado para solução para perfusão deve ser reconstituído com água esterilizada para preparações injetáveis e posterior diluição numa solução endovenosa de cloreto de sódio a 0,9% para administração através de perfusão endovenosa.

Calcular o número de frascos a reconstituir com base na dosagem e regime do doente e retirá-los do ambiente refrigerado.

Ocasionalmente, pode ser efectuado um pequeno ajustamento da dose para evitar desperdiçar um frasco parcialmente cheio de produto. A dosagem poderá ser ajustada, desde que a dose mensal permaneça inalterada.

Utilizar uma técnica asséptica

Reconstituição

Reconstituir cada frasco com 10,2 ml de água para preparações injetáveis; evitar o contacto brusco da água para preparações injetáveis com o pó, misturando suavemente, de forma a evitar que a solução produza espuma; o volume reconstituído é de 10,6 ml. O pH da solução reconstituída é, aproximadamente, de 6,2.

Após a reconstituição, apresenta-se como um líquido límpido, incolor, sem matérias estranhas. A solução reconstituída tem de sofrer uma diluição adicional. Antes da diluição seguinte o produto reconstituído deve ser visualmente inspeccionado quanto à presença de partículas estranhas ou descoloração. Não utilizar nessas circunstâncias.
Após reconstituição, o produto deve ser diluído imediatamente e não armazenado para utilização posterior.

Diluição

A solução reconstituída contém 40 unidades de imiglucerase por ml. O volume reconstituído permite retirar com precisão 10,0 ml (equivalente a 400 unidades) de cada frasco para injetáveis.
Retirar 10,0 ml de solução reconstituída de cada frasco misturar as soluções dos diferentes frascos. Em seguida, diluir esta mistura com uma solução endovenosa de cloreto de sódio a 0,9% para um volume total de 100 a 200 ml. Misturar suavemente a solução para perfusão.

Administração
Recomenda-se a administração da solução diluída através de um filtro em linha de 0,2 µm e baixa afinidade proteica para remoção de qualquer partícula proteica. Isto não levará a qualquer perda da actividade da imiglucerase. Recomenda-se a administração da solução diluída no prazo de 3 horas. O produto diluído numa solução endovenosa de cloreto de sódio a 0,9% mantém a estabilidade química quando conservado até 24 horas, a uma temperatura a 2°C e 8°C, ao abrigo da luz; no entanto, a segurança microbiológica depende da reconstituição e da diluição terem sido efectuadas em condições assépticas.

Cerezyme não contém conservantes. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holanda.

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/053/003
EU/1/97/053/004
EU/1/97/053/005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de Novembro de 1997
Data da última renovação: 17 de Setembro de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação detalhada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância activa de origem biológica

Resilience US, Inc., 500 Soldiers Field Road – Allston, MA 02134 – Estados Unidos
Lonza Biologics Inc., 101 International Drive, Portsmouth, NH 03801, Estados Unidos
Genzyme Corporation, 8, 45, 68, 74, 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, Estados Unidos

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Genzyme Ireland Limited., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2)

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº 7 do artigo 107º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequences publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O titular da autorização de introdução no mercado (TAIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Materiais educacionais para a utilização de Cerezyme com perfusão em casa, consistem no seguinte:
- Manual para doentes com doença de Gaucher que recebem perfusão em casa;
- Guia para Profissionais de Saúde a tratar doentes com Doença de Gaucher.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR

EMBALAGEM EXTERNA (1 FRASCO PARA INJETÁVEIS, 5 FRASCOS PARA INJETÁVEIS, 25 FRASCOS PARA INJETÁVEIS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cerezyme 400 Unidades pó para concentrado para solução para perfusão.
imiglucerase

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de pó contém 400 unidades de imiglucerase.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, citrato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado e polissorbato 80.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão.
5 frascos para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão.
25 frascos para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Perfusão intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Exclusivamente para utilização única.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada de forma apropriada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/053/003 1 frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão
EU/1/97/053/004 5 frascos para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão
EU/1/97/053/005 25 frascos para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cerezyme 400 U

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO/FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Cerezyme 400 Unidades pó para concentrado para solução para perfusão.
imiglucerase

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Perfusão intravenosa.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Cada frasco para injetáveis contém 400 unidades de imiglucerase.

6. OUTRAS

Sanofi B.V.-NL

Conservar no frigorífico.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo:
Informação para o utilizador

Cerezyme 400 Unidades pó para concentrado para solução para perfusão.
Imiglucerase

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:
1. O que é Cerezyme e para que é utilizado.
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Cerezyme.
3. Como é administrado Cerezyme.
4. Efeitos secundários possíveis.
5. Como conservar Cerezyme.
6. Conteúdo da embalagem e outras informações.

1. O que é Cerezyme e para que é utilizado

Cerezyme contém imiglucerase como susbtância ativa e é utilizado para o tratamento de doentes com um diagnóstico confirmado de doença de Gaucher de Tipo I ou Tipo 3, e que apresentem sinais da doença como por exemplo: anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos), tendência para sangrar facilmente (devido a número reduzido de plaquetas – um tipo de células do sangue), aumento do baço ou do fígado ou doença óssea.

As pessoas com doença de Gaucher têm níveis baixos de uma enzima chamada β-glucosidase ácida. Esta enzima ajuda o organismo a controlar os níveis de glucosilceramida. A glucosilceramida é uma substância natural do organismo, constituída por açúcar e gordura. Na doença de Gaucher, os níveis de glucosilceramida podem atingir níveis demasiado elevados.

Cerezyme é uma enzima artificial chamada imiglucerase – esta pode substituir a enzima β-glucosidase ácida, que está ausente ou não é suficientemente activa nos doentes com doença de Gaucher.

A informação deste folheto aplica-se a todos os grupos, incluindo as crianças, adolescentes, adultos e idosos.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Cerezyme

Não utilize Cerezyme:
- Se tem alergia à imiglucerase ou a qualquer componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Cerezyme:
- se for tratado com Cerezyme, poderá ter uma reacção alérgica enquanto o medicamento lhe está a ser administrado, ou algum tempo depois. Caso tenha uma reacção deste tipo, deve **informar**

imediatamente o seu médico. O seu médico poderá fazer um teste para saber se você tem uma reacção alérgica à imiglucerase.
- alguns doentes com doença de Gaucher têm pressão arterial elevada nos pulmões (hipertensão pulmonar). A causa pode ser desconhecida, ou pode dever-se a problemas no coração, nos pulmões ou no fígado. Pode ocorrer quer os doentes sejam tratados com Cerezyme ou não. Mas, caso sofra de qualquer **falta de ar**, deve informar o seu médico.

Outros medicamentos e Cerezyme
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Cerezyme não deve administrar-se conjuntamente com outros medicamentos na mesma perfusão.

Gravidez e aleitamento
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Recomenda-se cuidado na utilização de Cerezyme durante a gravidez e aleitamento.

Cerezyme contém sódio
Este medicamento contém 41 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco. Isto é equivalente a 2% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto. É administrado numa solução intravenosa de cloreto de sódio a 0,9%. Deve ser tomado em consideração por doentes com uma dieta de sódio controlada.

3. Como é administrado Cerezyme

Instruções para uma utilização apropriada
Cerezyme é administrado através de soro numa veia (por perfusão intravenosa).

É fornecido sob a forma de pó, que é misturado com água esterilizada antes da administração.

Cerezyme é utilizado apenas sob a supervisão de um médico com conhecimento do tratamento da doença de Gaucher. O seu médico pode aconselhá-lo a ser tratado em casa, desde que cumpra determinados critérios. Contacte o seu médico se preferir ser tratado em casa.

A sua dose será específica para si. O seu médico irá determinar a sua dose com base na gravidade dos seus sintomas e em outros factores. A dose recomendada é de 60 unidades/kg de peso corporal, administradas uma vez a cada 2 semanas.

O seu médico irá verificar atentamente a sua resposta ao tratamento, e poderá alterar a sua dose (aumentar ou diminuir a dose) até encontrar a melhor dose para controlar os seus sintomas.

Assim que tiver encontrado esta dose, o seu médico irá ainda continuar a verificar as suas respostas para se certificar de que está a utilizar a dose certa. Isto poderá ocorrer a cada 6 ou 12 meses.

Não existe informação acerca do efeito de Cerezyme nos sintomas cerebrais de doentes com doença de Gaucher neuropática crónica. Por conseguinte, não pode recomendar-se nenhum regime posológico especial.

O Registo de Gaucher do ICGG
Pode pedir ao seu médico que registe os seus dados clínicos no “Registo de Gaucher do ICGG”. Os objectivos deste registo consistem em aumentar a compreensão da doença de Gaucher e verificar até que ponto a terapêutica de substituição enzimática, como Cerezyme, tem bons resultados. Tal deve conduzir a uma melhoria na utilização segura e eficaz de Cerezyme. Os seus dados clínicos serão registados de forma anónima – ninguém saberá que as informações são sobre si.

Se utilizar mais Cerezyme do que deveria
Não se registaram casos de sobredosagem com Cerezyme.

Caso se tenha esquecido de utilizar Cerezyme
Caso tenha falhado uma perfusão, contacte o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas) :
- falta de ar
- tosse
- urticária / inchaço localizado na pele ou no revestimento da boca ou da garganta
- comichão
- pele irritada

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas) :
- tonturas
- dor de cabeça
- sensação de formigueiro, picadas, ardor ou dormência da pele
- frequência cardíaca aumentada
- pele azulada
- vermelhidão
- diminuição da pressão arterial
- vómitos
- náusea
- cãibras abdominais
- diarreia
- dor nas articulações
- desconforto no local de perfusão
- ardor no local de perfusão
- inchaço no local de perfusão
- abcesso estéril no local da injecção
- desconforto torácico
- febre
- arrepios
- fadiga
- dores nas costas

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):
- reações anafilactóides

Alguns efeitos secundários observados primariamente durante a administração do medicamento ou pouco tempo depois Estes incluíram comichão, rubor, urticária/inchaço localizado na pele ou no revestimento da boca ou garganta, desconforto torácico, frequência cardíaca aumentada, pele azulada, falta de ar, uma sensação de formigueiro, picadas, ardor ou dormência da pele, diminuição da pressão arterial e dores nas costas. Caso sinta algum destes sintomas, **informe imediatamente o seu médico**.

Pode necessitar que lhe sejam administrados medicamentos adicionais para prevenir uma reacção alérgica (por ex. anti-histamínicos e/ou corticosteróides).

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cerezyme

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo a seguir a "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frascos para injetáveis não abertos:
Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Solução diluída:
Recomenda-se que Cerezyme seja utilizado imediatamente após ter sido reconstituído com água para preparação de injectáveis. A solução não pode ser conservada no frasco para injectáveis e deve ser prontamente diluída num saco de perfusão; só a solução diluída pode conservar-se até 24 horas se for mantida a (2°C – 8°C) e em local escuro.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cerezyme
- A substância activa é imiglucerase. A imiglucerase é uma forma modificada da enzima humana β-glucosidase ácida, produzida através de tecnologia de ADN recombinante. Um frasco para injectáveis contém 400 unidades de imiglucerase. Após a reconstituição, a solução contém 40 unidades de imiglucerase por ml.
- Os outros componentes são:
  manitol, citrato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado e polissorbato 80

Qual o aspecto de Cerezyme e conteúdo da embalagem
Cerezyme, 400 Unidades, apresenta-se sob a forma de pó para concentrado para solução para perfusão (numa embalagem com 1, 5 ou 25 frascos para injetáveis). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Cerezyme é fornecido como um pó branco a esbranquiçado. Após a reconstituição, apresenta-se como um líquido límpido, incolor, sem partículas estranhas. A solução reconstituída tem de sofrer uma diluição adicional.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Sanofi B.V. Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holanda

Fabricante
Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
+39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska
Sanofi sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Este folheto foi revisto pela última vez em:

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/. Também existem *links* para outros *sites* sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização – reconstituição, diluição e administração
Cada frasco para injectáveis de Cerezyme destina-se a utilização única apenas. Após a reconstituição, cada frasco para injectáveis de Cerezyme contém 400 unidades de imiglucerase em 10,0 ml (40 unidades por ml).

Calcular o número de frascos a reconstituir com base na dosagem e regime do doente e retirá-los do ambiente refrigerado.

Utilizar uma técnica asséptica
Reconstituição
Reconstituir cada frasco com 10,2 ml de água para preparações injetáveis; evitar o contacto brusco da água para preparações injectáveis com o pó, misturando suavemente, de forma a evitar que a solução produza espuma; o volume reconstituído é de 10,6 ml. O pH da solução reconstituída é, aproximadamente, de 6,2.

Após a reconstituição, apresenta-se como um líquido límpido, incolor, sem matérias estranhas. A solução reconstituída tem de sofrer uma diluição adicional. Antes da diluição seguinte o produto reconstituído deve ser visualmente inspeccionado quanto à presença de partículas estranhas ou descoloração. Não utilizar nessas circunstâncias.
Após reconstituição, o produto deve ser diluído imediatamente e não armazenado para utilização posterior.

Diluição
A solução reconstituída contém 40 unidades de imiglucerase por ml. O volume reconstituído permite retirar com precisão 10,0 ml (equivalente a 400 unidades) de cada frasco para injectáveis.
Retirar 10,0 ml de solução reconstituída de cada frasco misturar as soluções dos diferentes frascos. Em seguida, diluir esta mistura com uma solução endovenosa de cloreto de sódio a 0,9% para um volume total de 100 a 200 ml. Misturar suavemente a solução para perfusão.

Administração
Recomenda-se a administração da solução diluída através de um filtro em linha de 0,2 µm e baixa afinidade proteica para remoção de qualquer partícula proteica. Isto não levará a qualquer perda da actividade da imiglucerase. Recomenda-se a administração da solução diluída no prazo de 3 horas. O produto diluído numa solução endovenosa de cloreto de sódio a 0,9% mantém a estabilidade química quando conservado até 24 horas, a uma temperatura a 2°C e 8°C, ao abrigo da luz; no entanto, a segurança microbiológica depende da reconstituição e da diluição terem sido efectuadas em condições assépticas.

A Cerezyme não contém conservantes. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências.