

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vimizim 1 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução contém 1 mg de elosulfase alfa*. Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 5 mg de elosulfase alfa.

*A elosulfase alfa é uma forma recombinante da N- acetilgalactosamina 6-sulfatase humana (rhGALNS) e é produzida por tecnologia ADN recombinante, utilizando cultura de células de Ovário de Hamster Chinês.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 8 mg de sódio e 100 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Uma solução transparente a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo-clara.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vimizim é indicado para o tratamento da mucopolissacaridose, tipo IVA (Síndrome de Morquio A, MPS IVA) em doentes de todas as idades.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doentes com MPS IVA ou com outras doenças metabólicas hereditárias. A administração de Vimizim deve ser realizada por um profissional de saúde com formação adequada e com capacidade para gerir emergências médicas. Poderá ser considerada a administração em casa sob a supervisão de um profissional de saúde devidamente treinado para os doentes que toleram bem as perfusões.

Posologia

A dose recomendada de elosulfase alfa é de 2 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez por semana. O volume total da perfusão deve ser administrado ao longo de cerca de 4 horas (ver a Tabela 1).

Devido ao potencial de reações de hipersensibilidade com elosulfase alfa, os doentes devem receber anti-histamínicos com ou sem antipiréticos 30 a 60 minutos antes do início da perfusão (ver secção 4.4).

Populações especiais

Doentes idosos (≥ 65 anos)

A segurança e a eficácia de Vimizim em doentes com mais de 65 anos não foram estabelecidas, não se podendo recomendar um regime de tratamento alternativo nestes doentes. Desconhece-se se os doentes idosos respondem ou não de forma diferente dos doentes mais jovens.

População pediátrica

A posologia na população pediátrica é igual à dos adultos. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 4.8 e secção 5.1.

Modo de administração

Apenas para perfusão intravenosa.

Os doentes que pesem menos de 25 kg devem receber um volume total de 100 ml. Quando diluído em 100 ml, a taxa de perfusão inicial deve ser de 3 ml/h. A taxa de perfusão pode ser aumentada conforme o tolerado, a cada 15 minutos, da seguinte forma: primeiro aumentar a taxa para 6 ml/h, depois aumentar a taxa a cada 15 minutos em incrementos de 6 ml/h até atingir uma taxa máxima de 36 ml/h.

Os doentes que pesem 25 kg ou mais devem receber um volume total de 250 ml. Quando diluído em 250 ml, a taxa de perfusão inicial deve ser de 6 ml/h. A taxa de perfusão pode ser aumentada conforme o tolerado, a cada 15 minutos, da seguinte forma: primeiro aumentar a taxa para 12 ml/h, depois aumentar a taxa a cada 15 minutos em incrementos de 12 ml/h até atingir uma taxa máxima de 72 ml/h.

Tabela 1: Volumes e taxas de perfusão recomendados*

Peso do doente (kg)	Volume total de perfusão (ml)	Etapa 1 Taxa inicial de perfusão 0-15 minutos (ml/h)	Etapa 2 15-30 minutos (ml/h)	Etapa 3 30-45 minutos (ml/h)	Etapa 4 45-60 minutos (ml/h)	Etapa 5 60-75 minutos (ml/h)	Etapa 6 75-90 minutos (ml/h)	Etapa 7 90+ minutos (ml/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

* A taxa de perfusão pode ser aumentada conforme tolerado pelo doente.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade potencialmente fatal (reação anafiláctica) à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Anafilaxia e reações alérgicas graves

Em estudos clínicos, registaram-se anafilaxia e reações alérgicas graves. Por conseguinte, terá de estar prontamente disponível o apoio clínico adequado ao administrar elosulfase alfa. Se ocorrerem estas reações, parar imediatamente a perfusão e iniciar o tratamento clínico adequado. Devem observar-se os actuais padrões médicos para tratamento de emergência. Para os doentes que tenham apresentado reações alérgicas durante a perfusão, deve ter-se cuidado aquando da readministração.

Reações à perfusão

As reações à perfusão (RP) foram as reações adversas observadas com maior frequência em estudos clínicos. As RP podem incluir reações alérgicas. Os doentes devem receber anti-histamínicos, com ou sem antipiréticos, antes da perfusão (ver secção 4.2). A gestão das RP deve basear-se na intensidade da reacção e deve incluir o abrandamento ou a interrupção temporária da perfusão e/ou a administração de anti-histamínicos, antipiréticos e/ou corticosteróides adicionais. Se ocorrerem RP intensas, parar imediatamente a perfusão e iniciar o tratamento adequado. A readministração após uma reacção intensa deve realizar-se com precaução e com uma monitorização atenta por parte do médico assistente.

Compressão da espinal medula/cervical

Nos estudos clínicos, observou-se compressão da espinal medula/cervical (CEM), quer em doentes a receber Vimizim, quer em doentes a receber placebo. Os doentes devem ser monitorizados quanto à presença de sinais e sintomas de CEM (incluindo dorsalgia, paralisia dos membros abaixo do nível de compressão, incontinência urinária e fecal) e devem ser-lhes administrados os cuidados clínicos adequados.

Dieta com restrição de sódio

Este medicamento contém 8 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 0,4% da dose máxima diária recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto, e é administrado numa solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (ver secção 6.6).

Sorbitol (E420)

Este medicamento contém 100 mg de sorbitol por frasco para injetáveis, o que é equivalente a 40 mg/kg. Este medicamento não deve ser administrado a doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF), a menos que tal seja estritamente necessário.

Os bebés e crianças pequenas (de idade inferior a 2 anos) podem ainda não ter sido diagnosticados com intolerância hereditária à frutose (IHF). Os medicamentos com sorbitol/frutose administrados por via intravenosa podem ser fatais. Antes do tratamento, há que fazer uma avaliação completa do benefício do tratamento para a criança em comparação com os riscos associados.

É necessário recolher o historial pormenorizado de cada doente relativamente aos sintomas de IHF antes de administrar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram realizados estudos de interacção.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Vimizim em mulheres grávidas.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos directos ou indirectos no que respeita à gravidez ou ao desenvolvimento embrio-fetal (ver secção 5.3). Estes estudos, contudo, são de relevância limitada. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Vimizim durante a gravidez, a não ser que seja claramente necessário.

Amamentação

Os dados reprodutivos disponíveis em animais mostraram a excreção de elosulfase alfa no leite. Desconhece-se se a elosulfase alfa é excretada no leite materno humano, mas não se prevê a exposição sistêmica através do leite materno. Devido à ausência de dados em seres humanos, Vimizim só deve ser administrado às mulheres a amamentar se o benefício potencial for considerado como sendo superior ao risco potencial para o lactente.

Fertilidade

Não se observou compromisso da fertilidade em estudos não clínicos (ver secção 5.3) com elosulfase alfa.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do Vimizim sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Registaram-se tonturas durante as perfusões de Vimizim; se ocorrerem tonturas após a perfusão, a capacidade de conduzir e utilizar máquinas pode ficar afectada.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação das reações adversas baseia-se na exposição de 176 doentes com MPS IVA, com idades compreendidas entre os 5 e os 57 anos a 2 mg/kg de elosulfase alfa uma vez por semana (n = 58), 2 mg/kg de elosulfase alfa em semanas alternadas (n = 59) ou placebo (n = 59) num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo.

A maioria das reações adversas nos estudos clínicos foram RP, que se definem como reações que ocorrem após o início da perfusão e até ao fim do dia seguinte à perfusão. Observaram-se RP graves em estudos clínicos, que incluíram anafilaxia, hipersensibilidade e vômitos. Os sintomas mais frequentes de RP (que ocorreram em $\geq 10\%$ dos doentes tratados com Vimizim e $\geq 5\%$ mais do que em comparação com o placebo) foram cefaleias, náusea, vômitos, pirexia, calafrios e dor abdominal. As RP foram em geral ligeiras ou moderadas, a frequência foi mais elevada durante as primeiras 12 semanas de tratamento e tenderam a ocorrer com menor frequência ao longo do tempo.

Resumo em tabela das reações adversas

Os dados da Tabela 2 abaixo descrevem as reações adversas dos estudos clínicos em doentes tratados com Vimizim.

As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$) e desconhecidas (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Para cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2: Reações adversas em doentes tratados com Vimizim

MedDRA Classe de sistema de órgãos	MedDRA Termo preferido	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Anafilaxia	Pouco frequentes
	Hipersensibilidade	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Muito frequentes
	Tonturas	Muito frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia, vômitos, dor orofaríngea, dor abdominal superior, dor abdominal, náusea	Muito frequentes

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Frequentes
	Calafrios	Muito frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Muito frequentes

Descrição de reações adversas seleccionadas

Imunogenicidade

Todos os doentes desenvolveram anticorpos à elosulfase alfa nos estudos clínicos. Cerca de 80% dos doentes desenvolveram anticorpos neutralizantes capazes de inibir a ligação da elosulfase alfa ao receptor de manose-6-fosfato independente de catiões. Observaram-se melhorias sustentadas nas medidas de eficácia e as reduções no sulfato de queratano (KS) urinário ao longo do tempo nos estudos clínicos, apesar da presença de anticorpos anti-elosulfase alfa. Não se observaram correlações entre os títulos mais elevados de anticorpos ou a positividade de anticorpos neutralizantes e as reduções nas medições de eficácia ou a ocorrência de anafilaxia ou outras reações de hipersensibilidade. Detectaram-se anticorpos IgE contra a elosulfase alfa em $\leq 10\%$ dos doentes tratados, que não foram relacionados consistentemente com anafilaxia ou quaisquer outras reações de hipersensibilidade e/ou retirada do tratamento.

População pediátrica

Em doentes com idade < 5 anos, o perfil de segurança global de Vimizim a 2 mg/kg/semana foi consistente com o perfil de segurança de Vimizim observado em crianças mais velhas.

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

Nos estudos clínicos, as doses de elosulfase alfa foram exploradas até aos 4 mg/kg por semana e não foram identificados sinais ou sintomas após doses superiores. Não foram observadas diferenças no perfil de segurança. Para tratamento das reações adversas, ver as secções 4.4 e 4.8.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do trato alimentar e metabolismo, enzimas. Código ATC: A16AB12.

Mecanismo de acção

As mucopolissacaridoses compreendem um grupo de perturbações de armazenamento lisossomal causadas pela deficiência de enzimas lisossômicas específicas, necessárias para o catabolismo dos glicosaminoglicanos (GAG). A MPS IVA caracteriza-se pela ausência ou redução acentuada na actividade da N-acetilgalactosamina-6-sulfatase. A deficiência na actividade da sulfatase resulta na acumulação de substratos de GAG, KS e sulfato de condroitina 6 (C6S) no compartimento lisossomal das células de todo o corpo. A acumulação leva a disfunção celular, tecidular e de órgãos disseminada. A elosulfase alfa destina-se a fornecer a enzima exógena N-acetilgalactosamina-6-sulfatase, que será captada para o interior dos lisossomas e irá aumentar o catabolismo dos GAG, KS e C6S. A captação

de enzimas pelas células para o interior dos lisossomas é mediada por receptores manose-6-fosfato independentes de catiões, levando à reposição da actividade GALNS e à eliminação de KS e C6S.

Eficácia e segurança clínicas

Os estudos clínicos realizados com Vimizim avaliaram o impacto do tratamento nas manifestações sistémicas de MPS IVA em vários domínios, incluindo a resistência física, função respiratória, velocidade de crescimento e mobilidade, bem como o KS urinário.

No total, foram incluídos e expostos a Vimizim 235 doentes com MPS IVA, em seis estudos clínicos.

A segurança e eficácia de Vimizim foi avaliada num estudo clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de Fase 3, de 176 doentes com MPS IVA, com idades compreendidas entre os 5 e os 57 anos. A maioria dos doentes eram de estatura baixa, apresentavam compromisso da resistência física e sintomas musculoesqueléticos. Foram incluídos no estudo os doentes que conseguiam andar mais de 30 metros (m) mas menos de 325 m numa Prova de Marcha de 6 Minutos (“6 Minute Walk Test”, MWT) na situação basal.

Os doentes receberam elosulfase alfa 2 mg/kg todas as semanas (n = 58) ou 2 mg/kg em semanas alternadas (n = 59), ou placebo (n = 59) durante um total de 24 semanas. Todos os doentes foram tratados com anti-histamínicos antes de cada perfusão. O parâmetro primário de avaliação final foi a alteração relativamente à situação basal na distância percorrida na 6 MWT em comparação com o placebo à Semana 24. Os parâmetros secundários de avaliação final foram a alteração relativamente à situação basal na Prova de Subida de Degraus de 3 Minutos (“3 Minute Stair Climb Test”, MSCT) e os níveis urinários de KS à Semana 24. Um total de 173 doentes foram subsequentemente incluídos num estudo de extensão no qual os doentes receberam 2 mg/kg de elosulfase alfa todas as semanas ou 2 mg/kg em semanas alternadas, e em seguida todos passaram a receber 2 mg/kg todas as semanas, aquando da disponibilização dos resultados à Semana 24.

Os parâmetros primário e secundário de avaliação final foram avaliados à Semana 24 (ver a Tabela 3). O efeito do tratamento modelado na distância percorrida em 6 minutos, em comparação com o placebo, foi de 22,5 m (IC₉₅, 4,0, 40,9; p = 0,0174) para o regime de 2 mg/kg por semana. O efeito do tratamento modelado no número de degraus subidos por minuto, em comparação com o placebo, foi de 1,1 degraus/minuto (IC₉₅, -2,1, 4,4; p = 0,4935) para o regime de 2 mg/kg por semana. O efeito do tratamento modelado para a alteração percentual no KS urinário, em comparação com o placebo, foi de -40,7 m (IC₉₅, -49,0, -32,4; p < 0,0001) para o regime de 2 mg/kg por semana. A diferença foi maior entre o grupo de placebo e o grupo de tratamento semanal para todos os parâmetros de avaliação final. Os resultados do regime em semanas alternadas na distância percorrida em 6 minutos ou nos degraus subidos por minuto foram comparáveis aos do placebo.

Tabela 3: Resultados do estudo clínico controlado por placebo a 2 mg por kg por semana

	Vimizim			Placebo			Vimizim vs. placebo
	Situação basal	Semana 24	Alteração	Situação basal	Semana 24	Alteração	Diferença das alterações
N	58	57*	57	59	59	59	
Prova de marcha de 6 minutos (metros)							
Média ± DP	203,9 ± 76,32	243,3 ± 83,53	36,5 ± 58,49	211,9 ± 69,88	225,4 ± 83,22	13,5 ± 50,63	22,5 (IC a 95, 4,0, 40,9) (p = 0,0174)
Média baseada no modelo[‡] (IC a 95%) Valor de p							
Prova de subida de degraus de 3 minutos (degraus/minuto)							
Média ± DP	29,6 ± 16,44	34,9 ± 18,39	4,8 ± 8,06	30,0 ± 14,05	33,6 ± 18,36	3,6 ± 8,51	1,1 (IC a 95, -2,1, 4,4) (p = 0,4935)
Média baseada no modelo[‡] (IC a 95%) Valor de p							

* Um doente no grupo de Vimizim saiu do estudo após 1 perfusão

‡ Média baseada no modelo de Vimizim versus placebo, ajustada para a situação basal

Em estudos adicionais de extensão, os doentes a receber elosulfase alfa 2 mg/kg todas as semanas mostraram a manutenção da melhoria inicial na resistência física e a redução sustentada do KS urinário até 156 semanas.

População pediátrica

É importante iniciar o tratamento tão cedo quanto possível.

A maioria dos doentes que receberam Vimizim durante estudos clínicos encontrava-se no intervalo etário pediátrico e adolescente (5 a 17 anos). Num estudo clínico em regime aberto, 15 doentes pediátricos com MPS IVA - com idade inferior a 5 anos (9 meses a < 5 anos) - tomaram 2 mg/kg de Vimizim uma vez por semana, durante 52 semanas. Os pacientes continuaram um estudo de observação e acompanhamento de longo prazo por mais 52 semanas, perfazendo um total de 104 semanas. Os resultados de segurança e farmacodinâmica nestes doentes são consistentes com os resultados observados nas primeiras 52 semanas (ver secção 4.8). A pontuação padrão da altura vertical normalizada da média da linha de base (± DP) foi de -1,6 (± 1,61). Depois das primeiras 52 semanas de tratamento, a pontuação padrão da altura vertical normalizada foi de -1,9 (± 1,62). Na semana número 104, a pontuação padrão da altura vertical normalizada da média foi de -3,1 (± 1,13).

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Vimizim em um ou mais subgrupos da população pediátrica em MPS IVA. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos da elosulfase alfa foram avaliados em 23 doentes com MPS IVA que receberam perfusões intravenosas semanais de 2 mg/kg de elosulfase alfa ao longo de cerca de 4 horas durante 22 semanas, tendo-se comparado os parâmetros à Semana 0 e à Semana 22. Na Semana 22, os

valores médios da AUC_{0-t} e da C_{max} aumentaram 181% e 192%, respetivamente, em comparação com a Semana 0.

Tabela 4: Propriedades farmacocinéticas

Parâmetro farmacocinético	Semana 0 Média (DP)	Semana 22 Média (DP)
AUC_{0-t} , minuto • $\mu\text{g/ml}^*$	238 (100)	577 (416)
C_{max} , $\mu\text{g/ml}^\dagger$	1,49 (0,534)	4,04 (3,24)
CL, ml/minuto/kg [*]	10,0 (3,73)	7,08 (13,0)
$t_{1/2}$, minuto [§]	7,52 (5,48)	35,9 (21,5)
T_{max} , minuto [¶]	172 (75,3)	202 (90,8)

* AUC_{0-t} , área sob a curva de concentração plasmática-tempo, desde o tempo 0 até ao tempo da última concentração mensurável;

† C_{max} , concentração plasmática máxima observada;

‡ CL, depuração total de elosulfase alfa após administração intravenosa;

§ $t_{1/2}$, semivida de eliminação;

¶ T_{max} , tempo decorrido desde o zero até à concentração plasmática máxima

Biotransformação

A elosulfase é uma proteína, e prevê-se que seja metabolicamente degradada através de hidrólise péptica. Consequentemente, não se prevê que o compromisso da função hepática afecte a farmacocinética da elosulfase alfa.

Eliminação

A eliminação renal da elosulfase alfa é considerada uma via menor para a depuração. A média da semivida ($t_{1/2}$) aumentou de 7,52 minutos, à Semana 0, para 35,9 minutos à Semana 22. Os doentes do sexo masculino e feminino apresentavam valores comparáveis de depuração da elosulfase alfa e a depuração não mostrou tendências com a idade ou o peso à Semana 22. Avaliou-se o impacto dos anticorpos na farmacocinética da elosulfase alfa. Não houve associação aparente entre o título total de anticorpos e a depuração de elosulfase. No entanto, os doentes com respostas positivas para anticorpos neutralizantes apresentaram valores diminuídos de depuração total (CL) e $t_{1/2}$ prolongada. Apesar da alteração no perfil farmacocinético, a presença de anticorpos neutralizantes não afectou a farmacodinâmica, a eficácia ou a segurança dos doentes que foram tratados com elosulfase alfa. Não foi evidente a acumulação de elosulfase alfa no plasma após a administração semanal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança de avaliação dos sistemas nervoso, respiratório e cardiovascular, toxicidade de dose única e repetida em ratos e macacos ou fertilidade e desenvolvimento embrio-fetal em ratos ou coelhos. A avaliação do estudo de desenvolvimento peri- e pós-natal em ratos é dificultada devido à administração subsequente de DPH e, por conseguinte, é de relevância limitada.

Não foram realizados estudos a longo prazo com elosulfase alfa em animais, para avaliar o potencial carcinogénico nem estudos para avaliar o potencial mutagénico. Realizaram-se estudos reprodutivos em ratos em doses até 10 vezes superiores à dose humana, que não revelaram evidência de compromisso da fertilidade ou do desempenho reprodutivo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Acetato de sódio tri-hidratado
Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado
Cloridrato de arginina
Sorbitol (E420)
Polissorbato 20
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após diluição

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante um período de 24 horas, entre 2°C – 8°C, seguido de 24 horas entre 23°C – 27°C.

Do ponto de vista da segurança microbiológica, a solução diluída deve ser usada imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem, normalmente, exceder 24 horas entre 2°C – 8°C, seguindo-se até 24 horas entre 23°C – 27°C durante a administração.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro transparente (Tipo I) com rolha de borracha butílica e selo moldado de abertura fácil (alumínio) com tampa de plástico.

Apresentações: 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cada frasco para injetáveis de Vimizim destina-se a uma única utilização. O Vimizim tem de ser diluído com solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão, utilizando técnica asséptica. A solução diluída é administrada aos doentes utilizando um conjunto para perfusão. Pode utilizar-se um conjunto para perfusão equipado com um filtro em linha de 0,2 µm.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Preparação da perfusão de Vimizim

Deve utilizar-se técnica asséptica.

Vimizim terá de ser diluído antes da administração.

O número de frascos para injetáveis a diluir determina-se com base no peso individual de cada doente. A dose recomendada é de 2 mg por kg.

1. Determina-se o número de frascos para injetáveis a diluir com base no peso individual de cada doente e a dose recomendada de 2 mg/kg utilizando o seguinte cálculo:
 - Peso do doente (kg) multiplicado por 2 (mg/kg) = Dose do doente (mg)
 - Dose do doente (mg) dividida por 1 (mg/ml de concentrado de Vimizim) = Número total de ml de Vimizim
 - Quantidade total (ml) de Vimizim dividida por 5 ml por frasco para injetáveis = Número total de frascos para injetáveis
2. O número total calculado de frascos para injetáveis é arredondado para cima, para o valor inteiro seguinte de frascos para injetáveis. Retira-se o número adequado de frascos para injetáveis do frigorífico. Não aquecer nem colocar no microondas os frascos para injetáveis. Não agitar os frascos para injetáveis.
3. Obtém-se um saco de perfusão contendo solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), adequado para a administração intravenosa. O volume total da perfusão é determinado através do peso corporal do doente.
 - Os doentes que pesem menos de 25 kg devem receber um volume total de 100 ml.
 - Os doentes que pesem 25 kg ou mais devem receber um volume total de 250 ml.
4. Antes de retirar Vimizim do frasco para injetáveis, cada frasco para injetáveis é inspeccionado visualmente quanto à presença de partículas e descoloração. Uma vez que se trata de uma solução proteica, pode ocorrer uma ligeira floculação (fibras translúcidas finas). A solução de Vimizim deve ser transparente a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo-clara. Não utilizar se a solução estiver descolorada ou se contiver partículas.
5. Deve retirar-se do saco de perfusão um volume de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) igual ao volume de Vimizim concentrado a ser adicionado.
6. O volume calculado de Vimizim é retirado lentamente do número adequado de frascos para injetáveis, tendo o cuidado de evitar agitação excessiva.
7. Vimizim é lentamente adicionado ao saco de perfusão, tendo o cuidado de evitar a agitação.
8. O saco de perfusão é rodado ligeiramente para assegurar a distribuição adequada de Vimizim. Não agitar a solução.
9. A solução diluída é administrada aos doentes utilizando um conjunto para perfusão. Pode ser usado um conjunto para perfusão equipado com um filtro em linha de 0,2 µm.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/14/914/001

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

Data da primeira autorização: 28 de abril de 2014

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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**

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

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

• **Plano de Gestão de Risco (PGR)**

O Titular da AIM 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 actualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão de risco for alterado, especialmente como resultado de recepção de nova informação que possa levar a uma alteração significativa do perfil de benefício/risco ou como resultado de ter sido alcançado um marco importante (de farmacovigilância ou minimização de risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento em cada um dos Estados-membros, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar com o conteúdo e formato do programa educacional com a autoridade competente nacional. O titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve garantir que, no lançamento, todos os profissionais de saúde que se prevê que utilizem e/ou prescrevam o Vimizim recebam um conjunto educacional.

O material educacional deverá conter o seguinte:

- Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo para o Doente
- Material educacional para profissionais de saúde

O material educacional para os profissionais de saúde deve ser um guia, passo-a-passo, de dose e administração que inclua informação sobre os seguintes elementos principais:

- O cálculo da dose e do volume de perfusão
- O cálculo da taxa de perfusão
- O risco de anafilaxia e de reações alérgicas graves e as medidas necessárias para as minimizar:
 - Todos os doentes devem receber anti-histamínicos com ou sem antipiréticos 30-60 minutos antes do início da perfusão
 - Deve estar prontamente disponível apoio médico adequado quando o VIMIZIM® é administrado
 - Necessidade de interromper imediatamente a perfusão e iniciar o tratamento médico adequado caso estas reações ocorram

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Elaborar um Registo de doença MPS IVA para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo e eficácia de elosulfase alfa	Entrega do relatório final do estudo Março de 2025

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Vimizim 1 mg/ ml concentrado para solução para perfusão
elosulfase alfa

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

Cada frasco para injetáveis contém 5 mg de elosulfase alfa em 5 ml de solução (1 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Acetato de sódio tri-hidratado;
Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado;
Cloridrato de arginina;
Sorbitol (E420);
Polissorbato 20;
Água para preparações injetáveis;
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis
5 mg/5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Exclusivamente de utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intravenosa após diluição

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**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

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

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

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

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

EU/1/14/914/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

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**

FRASCO PARA INJETÁVEIS de 5 ml

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

Vimizim 1 mg/ml concentrado estéril
elosulfase alfa
Utilização por IV após a diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 mg/5 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Vimizim 1 mg/ ml concentrado para solução para perfusão elosulfase alfa

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

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.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Vimizim e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de administrar Vimizim
3. Como é administrado Vimizim
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Vimizim
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vimizim e para que é utilizado

Vimizim contém uma enzima chamada elosulfase alfa, que pertence a um grupo de medicamentos conhecido como terapêuticas de substituição enzimática. É utilizado para tratar adultos e crianças com Mucopolissacaridose Tipo IVA (doença MPS IVA, também conhecido por Síndrome de Morquio A).

Em pessoas com a doença MPS IVA quer tenham um nível nulo ou insuficiente de uma enzima chamada N-acetilgalactosamina-6-sulfatase, uma enzima que degrada substâncias específicas no corpo, como o sulfato de queratano, que pode ser encontrado em muitos tecidos no corpo, incluindo cartilagens e ossos. Em consequência, estas substâncias específicas não são degradadas e processadas pelo organismo como deviam. Acumulam-se nos tecidos do corpo interferindo com o seu normal funcionamento e provocando os sintomas da MPS IVA, como por exemplo a dificuldade em andar, a dificuldade em respirar, a altura baixa e a perda de audição.

Como funciona o Vimizim

Esta enzima consegue substituir a enzima natural N-acetilgalactosamina-6-sulfatase, que está ausente nos doentes com MPS IVA. O tratamento mostrou melhorar a capacidade de andar e reduzir os níveis de sulfato de queratano no corpo. Este medicamento pode melhorar os sintomas da MPS IVA.

2. O que precisa de saber antes de administrar Vimizim

Não receba Vimizim

- Se já teve reações alérgicas com risco de vida à elosulfase alfa ou a qualquer um dos outros componentes deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

- Se for tratado com Vimizim, pode desenvolver reações à perfusão (administração “gota a gota”). Uma reação à perfusão consiste em qualquer efeito secundário, incluindo reacção alérgica, que ocorra durante a perfusão ou no dia a seguir à perfusão (ver a secção 4). Se ocorrer uma reacção deste tipo, **deve contactar imediatamente o seu médico.**

- Se tiver uma reacção alérgica durante a perfusão, o seu médico pode abrandar ou interromper a sua perfusão. O seu médico também pode dar-lhe medicamentos adicionais para gerir quaisquer reacções alérgicas (por ex., anti-histamínicos e/ou corticosteróides).
- Se tiver dores nas costas, dormência nos braços ou nas pernas, ou falta de controlo sobre a urina ou as fezes **deve contactar imediatamente o seu médico**. Estes problemas podem fazer parte da doença e podem ser causados por pressão na sua espinal medula,

Outros medicamentos e Vimizim

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

Gravidez, amamentação e fertilidade

Não deve receber Vimizim durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário. Não se sabe se Vimizim é ou não excretado no leite materno. Converse com o seu médico sobre se os benefícios de tomar Vimizim são superiores ao risco potencial para o seu recém-nascido enquanto está a amamentar. Não se sabe se Vimizim tem impacto na fertilidade humana. Não se observaram efeitos na fertilidade em animais.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Foram observadas tonturas em alguns doentes durante a perfusão com Vimizim. Informe o seu médico se sentir tonturas depois da sua perfusão, especialmente antes de conduzir ou utilizar qualquer máquina em que as tonturas podem representar perigo.

O Vimizim contém sódio e sorbitol (E420)

Este medicamento contém 8 mg de sódio (o principal componente do sal de cozinha/mesa) em cada frasco para injetáveis de 5 ml. Esta quantidade é equivalente a 0,4% da dose diária recomendada de sódio para um adulto.

Este medicamento contém 100 mg de sorbitol em cada frasco para injetáveis de 5 ml, o que é equivalente a 40 mg/kg.

O sorbitol é uma fonte de frutose. Se você (ou o seu filho) tiverem intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara, não deverão receber este medicamento, a menos que tal seja recomendado pelo médico. Os doentes com IHF não conseguem decompor a frutose, o que pode provocar efeitos secundários graves.

Deve informar o seu médico antes de receber este medicamento caso você (ou o seu filho) tenham IHF ou caso o seu filho tenha deixado de tolerar alimentos ou bebidas doces por se sentir maldisposto, vomitar ou apresentar efeitos desagradáveis, como inchaço abdominal, cólicas ou diarreia.

3. Como é administrado Vimizim

O seu médico ou enfermeiro irão administrar-lhe Vimizim através de uma perfusão numa veia.

O medicamento tem de ser diluído antes de ser administrado. O seu médico ou enfermeiro irá dar-lhe alguns medicamentos antes do tratamento, para reduzir reacções alérgicas e podem também ser-lhe administrados medicamentos para ajudar a controlar a febre.

Dose

A dose que recebe é baseada no seu peso corporal. O regime posológico recomendado para adultos e crianças é de 2 mg/kg de peso corporal, administrado uma vez por semana, todas as semanas, através de soro administrado numa veia (por perfusão intravenosa). Cada perfusão será administrada ao longo de aproximadamente 4 horas. O tratamento com Vimizim destina-se a ser iniciado tão cedo quanto possível e previsto a utilização de longo prazo.

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

Os efeitos secundários observaram-se sobretudo enquanto o medicamento estava a ser administrado aos doentes, ou pouco depois (“reações à perfusão”). Os efeitos secundários mais graves foram reações alérgicas graves (observadas com pouca frequência – podem afectar até 1 em 100 pessoas) e vômitos ligeiros a moderados (observados com muita frequência – podem afectar mais de 1 em 10 pessoas). Os sintomas de uma reacção alérgica incluem erupção na pele, comichão ou urticária na pele (observadas com frequência – podem afectar até 1 em 10 pessoas). **Caso tenha dificuldade em engolir ou em falar, muita falta de ar ou pieira, inchaço da cara ou dos lábios, tonturas ou pulso fraco, estes sintomas podem indicar uma reacção alérgica grave e deve contactar o seu médico imediatamente.** Consoante a gravidade dos efeitos secundários, o seu médico pode abrandar ou interromper temporariamente a perfusão e/ou dar-lhe outros medicamentos para reduzir os efeitos de uma reacção alérgica (por ex., anti-histamínicos e/ou corticosteróides) ou para reduzir a febre (antipiréticos).

Os efeitos secundários muito frequentes incluem sintomas de reações à perfusão, como por exemplo dor de cabeça, náuseas, febre, calafrios e dor de barriga. Outras reações adversas muito frequentes foram diarreia, dor na boca e na garganta, tonturas e dificuldade em respirar.

Os efeitos secundários frequentes observados foram dor muscular.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. 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 Vimizim

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no frasco para injetáveis após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frascos para injetáveis por abrir:

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize Vimizim se a solução estiver descolorada ou se contiver partículas visíveis.

Após a diluição:

Uma vez diluído, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem, normalmente, exceder 24 horas entre 2°C – 8°C, seguindo-se até 24 horas entre 23°C – 27°C durante a administração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vimizim

- A substância ativa é elosulfase alfa. Cada ml de concentrado contém 1 mg de elosulfase alfa. Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 5 mg de elosulfase alfa.
- Os outros componentes são: acetato de sódio tri-hidratado; di-hidrogenofosfato de sódio monohidratado (ver a secção 2, em “Este medicamento contém sódio”); cloridrato de arginina, sorbitol, polissorbato 20 e água para preparações injetáveis (ver secção 2 sob “Vimizim contém sódio e sorbitol (E420)”).

Qual o aspecto de Vimizim e conteúdo da embalagem

Vimizim é apresentado sob a forma de concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril). O concentrado transparente a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo-claro tem de estar isento de partículas visíveis. A solução tem de ser mais diluída antes de poder ser utilizada para perfusão.

Apresentações: 1 frasco para injetáveis de 5 ml.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

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

Vimizim não deve ser misturado com outros medicamento na mesma perfusão, à excepção dos referidos abaixo.

Cada frasco para injetáveis de Vimizim destina-se a uma única utilização. O Vimizim tem de ser diluído com solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão, utilizando técnica asséptica. A solução de Vimizim diluída deve ser administrada aos doentes utilizando um conjunto para perfusão. Poder ser usado um conjunto para perfusão equipado com um filtro em linha de 0,2 µm.

Qualquer produto não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Preparação da perfusão de Vimizim (Utilizar técnica asséptica)

1. O número de frascos para injetáveis a ser diluído, com base no peso individual de cada doente, tem de ser determinado e retirado do frigorífico aproximadamente previamente, para permitir que atinjam os 23°C – 27°C. Não aquecer nem colocar os frascos para injetáveis no microondas. O regime posológico recomendado é de 2 mg/kg de peso corporal, administrado uma vez por semana,

todas as semanas, através de soro administrado numa veia (por perfusão intravenosa). Cada perfusão leva cerca de 4 horas.

- Peso do doente (kg) multiplicado por 2 (mg/kg) = Dose do doente (mg)
 - Dose do doente (mg) dividida por 1 (mg/ml de concentrado de Vimizim) = Número total de ml de Vimizim
 - Quantidade total (ml) de Vimizim dividida por 5 ml por frasco para injetáveis = Número total de frascos para injetáveis
2. O número total calculado de frascos para injetáveis é arredondado para cima, para o valor inteiro seguinte de frascos para injetáveis.
 3. Obtém-se um saco de perfusão contendo solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), adequado para a administração intravenosa. O volume total da perfusão é determinado através do peso corporal do doente.
 - Os doentes que pesem menos de 25 kg devem receber um volume total de 100 ml.
 - Os doentes que pesem 25 kg ou mais devem receber um volume total de 250 ml.
 4. Antes da diluição, cada frasco deve ser inspeccionado quanto à presença de partículas e descoloração. A solução transparente a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo-clara tem de estar isenta de partículas visíveis. Não agitar os frascos para injetáveis.
 5. Deve retirar-se do saco de perfusão, e eliminar-se, um volume de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) de 100 ml ou 250 ml, igual ao volume total de Vimizim a ser adicionado.
 6. O volume calculado de Vimizim é retirado lentamente do número adequado de frascos para injetáveis, tendo o cuidado de evitar agitação excessiva.
 7. O volume de Vimizim deve ser adicionado lentamente à solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Quando diluído com 100 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %); a taxa inicial será de 3 ml/h. A taxa de perfusão pode ser aumentada a cada 15 minutos, da seguinte forma: primeiro aumentar a taxa para 6 ml/h, depois aumentar a taxa a cada 15 minutos em incrementos de 6 ml/h até atingir uma taxa máxima de 36 ml/h.

Quando diluído com 250 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %); a taxa inicial será de 6 ml/h. A taxa de perfusão pode ser aumentada a cada 15 minutos, da seguinte forma: primeiro aumentar a taxa para 12 ml/h, depois aumentar a taxa a cada 15 minutos em incrementos de 12 ml/h até atingir uma taxa máxima de 72 ml/h.

Peso do doente (kg)	Volume total de perfusão (ml)	Etapa 1 Taxa inicial de perfusão 0-15 minutos (ml/h)	Etapa 2 15-30 minutos (ml/h)	Etapa 3 30-45 minutos (ml/h)	Etapa 4 45-60 minutos (ml/h)	Etapa 5 60-75 minutos (ml/h)	Etapa 6 75-90 minutos (ml/h)	Etapa 7 90+ minutos (ml/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

A taxa de perfusão pode ser aumentada conforme tolerado pelo doente.

8. A solução diluída deve ser misturada cuidadosamente antes da perfusão.
9. A solução diluída deve ser inspeccionada visualmente quanto à presença de partículas antes da utilização. Não utilizar se a solução estiver descolorada ou se contiver partículas
10. A solução diluída deve ser utilizada de imediato. Caso não seja utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem,

normalmente, exceder 24 horas entre 2°C – 8°C, seguindo-se até 24 horas entre 23°C – 27°C durante a administração.