

VIMIZIM®

(alphaelosulfase)

Biomarin Brasil Farmacêutica Ltda.

solução injetável
1 mg/mL

VIMIZIM

(alfaefosulfase)

APRESENTAÇÕES

VIMIZIM™ (alfaefosulfase) é apresentado como solução concentrada para diluição para infusão (1 mg por mL). Fornecido como um frasco de 5 mL de uso único.

PARA USO COMO INFUSÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO RESTRITO A HOSPITAIS

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução contém 1 mg de alfaefosulfase. Um frasco de 5 mL contém 5 mg de alfaefosulfase. A alfaefosulfase é a forma recombinante de N-acetilgalactosamina-6-sulfatase humana (rhGALNS) e é produzido em cultura de células de mamíferos (Ovário de Hamster Chinês-OHC) por tecnologia de DNA recombinante.

VIMIZIM™ (alfaefosulfase) destina-se à infusão intravenosa e é fornecido como solução estéril, não pirogênica, incolor a amarelo pálido, transparente a levemente opalescente que deve ser diluída com cloreto de sódio a 0,9% para injeção, USP, antes da administração. VIMIZIM™ (alfaefosulfase) é fornecido em frascos de vidro de 5 mL Tipo 1 transparentes.

Cada frasco contém 5 mg de alfaefosulfase, 13,6 mg de acetato de sódio tri-hidratado, 34,5 mg de fosfato de sódio monobásico mono-hidratado, 31,6 mg de cloridrato de L-arginina, 100 mg de sorbitol e 0,5 mg de polissorbato 20 em solução extraível de 5 mL com pH entre 5,0 e 5,8.

VIMIZIM™ (alfaefosulfase) não contém conservantes.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

VIMIZIM™ (alfaefosulfase) é indicado para pacientes com mucopolissacaridose tipo IVA (MPS IVA; síndrome de Morquio A).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os estudos clínicos realizados com VIMIZIM™ (alfaelosulfase) avaliaram o impacto do tratamento nas manifestações sistêmicas da MPS IVA em vários domínios, incluindo resistência, função respiratória, velocidade de crescimento e mobilidade, bem como sulfato de queratano (SQ) na urina.

Um total de 235 pacientes com MPS IVA foi inscrito e exposto a VIMIZIM™ (alfaelosulfase) em seis estudos clínicos.

A segurança e a eficácia de VIMIZIM™ (alfaelosulfase) foram avaliadas em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase 3 que incluiu 176 pacientes com MPS IVA, com idades entre 5 e 57 anos. A maioria dos pacientes apresentava baixa estatura, resistência debilitada e sintomas musculoesqueléticos. Os pacientes que conseguiam caminhar mais de 30 metros (m) e menos de 325 m em um Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC 6) no início do estudo foram inscritos no estudo.

Os pacientes receberam VIMIZIM™ (alfaelosulfase) 2 mg/kg semanalmente (n=58) ou 2 mg/kg a cada duas semanas (n=59) ou placebo (n=59) durante um total de 24 semanas. Todos os pacientes foram tratados com anti-histamínicos antes de cada infusão. O *endpoint* primário foi a mudança, desde o início do estudo, na distância do TC 6 comparado ao placebo na Semana 24. Os *endpoints* secundários foram a mudança, desde o início do estudo, no Teste de Escada (TE) de 3 minutos e nos níveis de SQ na urina na Semana 24. Um total de 173 pacientes foi inscrito posteriormente em um estudo de extensão no qual os pacientes recebiam 2 mg/kg de VIMIZIM™ (alfaelosulfase) semanalmente ou 2 mg/kg a cada duas semanas, e depois foram trocados para 2 mg/kg a cada semana sob disponibilidade dos resultados da Semana 24.

Os *endpoints* primários e secundários foram avaliados na Semana 24. O efeito do tratamento observado na distância percorrida em 6 minutos de caminhada, comparado ao placebo, foi de 22,5 m (CI95, 4,0, 40,9; p=0,0174) no regime de 2 mg/kg/semana. O efeito do tratamento observado na subida de escada por minuto, comparado ao placebo, foi de 1,1 degrau/min (CI95, -2,1, 4,4; p=0,4935) no regime de 2 mg/kg/semana. O efeito do tratamento observado no percentual de alteração no SQ na urina, comparado ao placebo, foi de -40,7% (CI95, -49,0, -32,4; p<0,0001) no regime de 2 mg/kg/semana. A diferença foi maior entre o grupo de placebo e o grupo de tratamento semanal em todos os *endpoints*. Os resultados do regime a cada duas

semanas na distância percorrida em 6 minutos de caminhada ou nos degraus de escada por minuto foram comparáveis ao placebo.

Tabela 1: Resultados do estudo clínico controlado por placebo em 2 mg por kg por semana

	VIMIZIM™ (alfaefosulfase)			Placebo			VIMIZIM™ (alfaefosulfase) versus Placebo
	Início do estudo	Semana 24	Alteração	Início do estudo	Semana 24	Alteração	Diferença nas alterações
N	58	57*	57	59	59	59	
Teste de Caminhada 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	23,0 [†] (CI ₉₅ ; 2,9; 43,1)
Mediana	216,5	251,0	20,0	228,9	229,4	9,9	22,5 [‡] (CI ₉₅ ; 4,0; 40,9)
Mín; Máx	42,4; 321,5	52,0; 399,9	-57,8; 228,7	36,2; 312,2	50,6; 501,0	-99,2; 220,5	(p = 0,0174) ^{‡,§}
Teste de Escada 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 [†] (CI ₉₅ ; -1,9; 4,2)
Mediana	30,5	34,7	4,3	30,8	32,0	0,9	1,1 [‡] (CI ₉₅ ; -2,1; 4,4)
Mín; Máx	0,0; 71,9	0,0; 82,3	-12,4; 20,5	0,0; 59,0	0,0; 79,3	-13,0; 32,4	(p = 0,4935)
Sulfato de Queratano na urina							
N [¶]	58	54	54	58	56	55	
	µg/mg		% alteração	µg/mg		% alteração	% alteração
Média ± DP	26,9 ± 8,38	14,2 ± 8,38	-45,1 ± 19,89	25,7	24,3 ± 13,45	-4,4 ± 27,03	-40,7 [†]

	\pm 14,11			\pm 15,09			(CI ₉₅ ; -49,7; - 31,6)
Mediana	24,1	13,6	-50,8	26,7	25,5	-12,3	
Mín; Máx	2,1; 59,0	0,7; 37,6	-79,4; 5,3	2,5; 52,8	2,2; 49,9	-50,0; 73,6	-40,7 [‡] (CI ₉₅ ; -49,0; - 32,4) (p<0,0001) ^{‡,§}

* Um paciente no grupo de VIMIZIM™ (alfaefosulfase) desistiu após 1 infusão

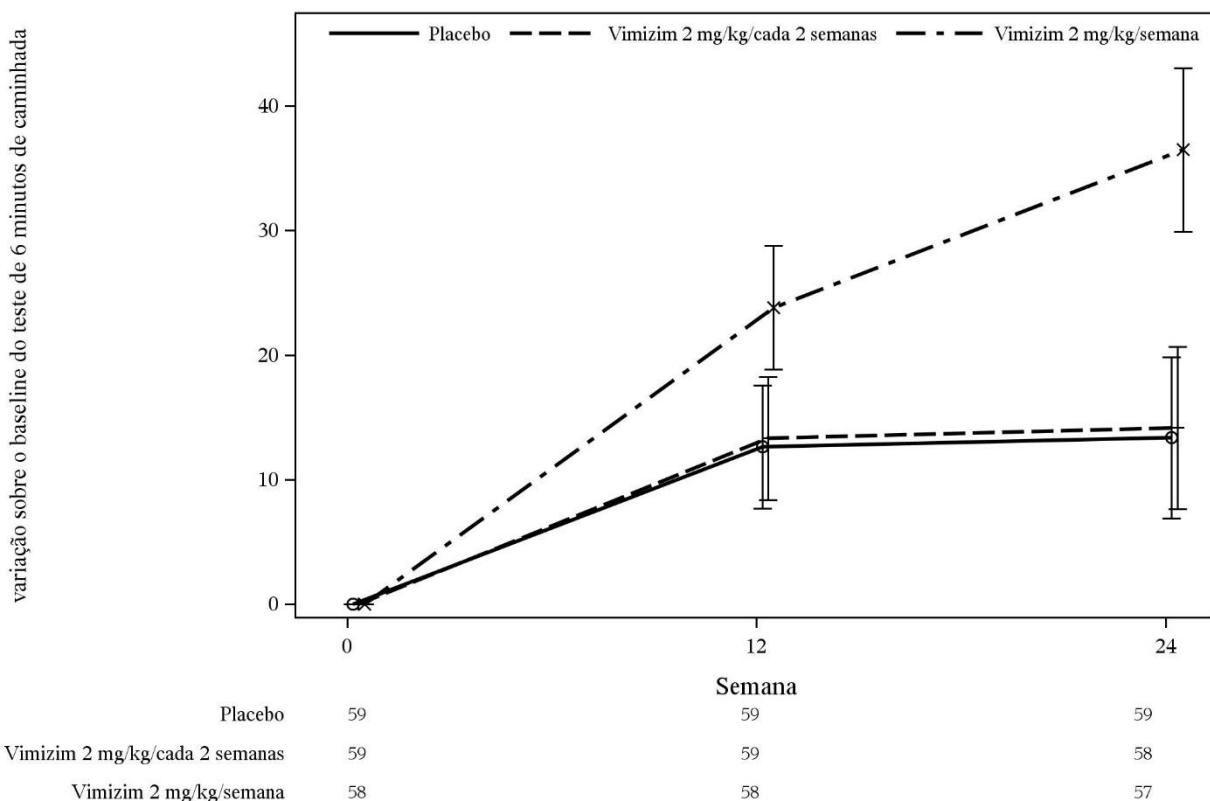
† Média observada de VIMIZIM™ (alfaefosulfase) - Placebo

‡ Média baseada no modelo de VIMIZIM™ (alfaefosulfase) -Placebo, ajustado para o início do estudo

§ Valor p baseado na diferença média com base no modelo

¶ Resultados não disponíveis de todos os pacientes inscritos

Figura 1: Alteração média nas medições ANCOVA repetidas no teste de caminhada de 6 minutos (população selecionada para tratamento)



As barras de erro representam o desvio padrão da alteração média dos mínimos quadrados desde o início do estudo.

Nos estudos de extensão, os pacientes que receberam VIMIZIM™ (alfaelosulfase) 2 mg/kg semanalmente mostraram manutenção da melhoria inicial na resistência e permanência na redução de SQ na urina até 156 semanas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação: as mucopolissacaridoses abrangem um grupo de distúrbios de armazenamento lisossômico causados pela deficiência de enzimas lisossômicas específicas necessárias para o catabolismo de glicosaminoglicanos (GAG). A MPS IVA é caracterizada pela falta ou pela redução acentuada na atividade da N-acetilgalactosamina-6-sulfatase. A deficiência na atividade da sulfatase resulta no acúmulo de substratos de GAG, SQ e de sulfato de condroitina-6 (SC6) no compartimento lisossômico das células em todo o corpo. O acúmulo leva à disfunção generalizada de células, tecidos e órgãos. VIMIZIM™ (alfaelosulfase) destina-se a fornecer a enzima exógena N-acetilgalactosamina-6-sulfatase que entrará nos lisossomos e irá aumentar o catabolismo do SQ e SC6 (GAGs). A absorção da alfaelosulfase pelas células nos lisossomos é provavelmente mediada pela ligação de cadeias de oligossacarídeos terminadas em manose-6-fosfato da alfaelosulfase para receptores de manose-6-fosfato.

Na falta de um modelo animal da doença, a atividade farmacológica de VIMIZIM™ (alfaelosulfase) foi confirmada usando condrócitos primários humanos de um paciente com MPS IVA. O tratamento de condrócitos na MPS IVA com VIMIZIM™ (alfaelosulfase) induziu o *clearance* de armazenamento lisossômico de SQ dos condrócitos e restaurou a expressão de alguns genes condrogênicos. O SQ extracelular não foi afetado pelo tratamento com VIMIZIM™ (alfaelosulfase), demonstrando que a atividade de VIMIZIM™ (alfaelosulfase) foi restrita ao lisossomo.

Farmacodinâmica: o efeito farmacodinâmico de VIMIZIM™ (alfaelosulfase) foi avaliado por reduções nos níveis de SQ na urina. A relação de SQ na urina com outras medições de resposta clínica não foi estabelecida. Nenhuma associação foi observada entre o desenvolvimento de anticorpos e os níveis de SQ na urina.

Propriedades farmacocinéticas: os parâmetros farmacocinéticos de VIMIZIM™ (alfaelosulfase) foram avaliados em 23 pacientes com MPS IVA que receberam infusões intravenosas semanais de 2 mg/kg de VIMIZIM™ (alfaelosulfase) por aproximadamente 4 horas durante 22 semanas. Os parâmetros farmacocinéticos na Semana 0 e na Semana 22 são apresentados na Tabela 2. A AUC_{0-t} média e a C_{máx} aumentaram de 181% para 192% na Semana

22 comparado à Semana 0. A meia-vida média ($t_{1/2}$) aumentou de 7,52 min na Semana 0 para 35,9 min na Semana 22. Pacientes do sexo masculino e feminino tiveram *clearance* comparável de VIMIZIM™ (alfaelosulfase), e o *clearance* não variou com idade ou peso na Semana 22. Foi avaliado o impacto de anticorpos na farmacocinética de VIMIZIM™ (alfaelosulfase). Nenhuma associação foi aparente entre a titulação total de anticorpos e o *clearance* de VIMIZIM™ (alfaelosulfase). Entretanto, os pacientes tratados com VIMIZIM™ (alfaelosulfase) 2 mg/kg semanalmente, com respostas positivas de anticorpos neutralizadores, tiveram valores diminuídos de *clearance* total (CL) e $t_{1/2}$ prolongada. Apesar da alteração do perfil farmacocinético, a presença de anticorpos neutralizadores não afetou a farmacodinâmica, a eficácia e a segurança dos pacientes tratados com VIMIZIM™ (alfaelosulfase). Nenhum acúmulo de VIMIZIM™ (alfaelosulfase) no plasma foi evidente após a dosagem semanal.

Tabela 2: Parâmetros de farmacocinética

Parâmetro Farmacocinético	Semana 0 Média (DP)	Semana 22 Média (DP)
AUC_{0-t} , mín x $\mu\text{g/mL}^*$	238 (100)	577 (416)
$C_{\text{máx}}$, $\mu\text{g/mL}^\dagger$	1,49 (0,534)	4,04 (3,24)
CL , $\text{mL/min/kg}^\ddagger$	10,0 (3,73)	7,08 (13,0)
V_{dss} , mL/kg^\S	396 (316)	650 (1842)
V_{dz} , $\text{mL/kg}^\ \mathbb{I}$	124 (144)	300 (543)
$t_{1/2}$, min [#]	7,52 (5,48)	35,9 (21,5)
$T_{\text{máx}}$, min ^P	172 (75,3)	202 (90,8)

* AUC_{0-t} , área sob a curva de concentração-tempo no plasma do tempo zero ao tempo da última concentração mensurável;

[†] $C_{\text{máx}}$, concentração máxima observada no plasma;

[‡] CL, *clearance* total do medicamento após administração intravenosa;

[§] V_{dss} , volume aparente de distribuição em estado de equilíbrio;

^{||} V_{dz} , volume aparente de distribuição com base na fase terminal;

[#] $t_{1/2}$, meia-vida de eliminação;

^P $T_{\text{máx}}$, tempo de zero à concentração máxima no plasma.

Toxicologia: dados pré-clínicos não revelaram nenhum risco especial a humanos com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança que avaliaram os sistemas nervoso central, respiratório e cardiovascular, toxicidade de dose única e repetida em ratos e macacos ou fertilidade e desenvolvimento embriofetal em ratos ou coelhos. Um estudo de desenvolvimento

peri e pós-natal em ratos não mostrou nenhuma evidência de quaisquer efeitos no desenvolvimento pré e pós-natal em doses de até 20 mg/kg.

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade: estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico ou estudos para avaliar o potencial mutagênico não foram realizados com VIMIZIM™ (alfaelsulfase). Estudos de reprodução foram realizados em ratos em doses até 10 vezes a dose humana e não revelaram nenhuma evidência de fertilidade ou performance reprodutiva deficientes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

HIPERSENSIBILIDADE GRAVE OU COM RISCO À VIDA AO PRINCÍPIO ATIVO OU A QUALQUER EXCIPIENTE LISTADO NA COMPOSIÇÃO, SE A HIPERSENSIBILIDADE NÃO FOR CONTROLÁVEL.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Avisos gerais

ANAFILAXIA E REAÇÕES ALÉRGICAS GRAVES: COMO OCORRE COM QUALQUER PRODUTO PROTEICO INTRAVENOSO, REAÇÕES ALÉRGICAS GRAVES DE HIPERSENSIBILIDADE SÃO POSSÍVEIS. SE OCORREREM ESSAS REAÇÕES, INTERROMPA IMEDIATAMENTE A INFUSÃO E INICIE TRATAMENTO MÉDICO ADEQUADO. PARA OS PACIENTES QUE TIVERAM REAÇÕES ALÉRGICAS GRAVES DURANTE A INFUSÃO COM VIMIZIM™ (ALFAELOSULFASE), DEVE-SE TOMAR CUIDADO AO REINTRODUZIR O MEDICAMENTO.

Reações à infusão: as reações à infusão (RIs) são definidas como reações que ocorrem desde o início da infusão até o final do dia após a infusão. As RIs foram as reações adversas mais comumente observadas em pacientes tratados com VIMIZIM™ (alfaelsulfase) em estudos clínicos. **AS RIs PODEM INCLUIR REAÇÕES ALÉRGICAS. RIs GRAVES FORAM OBSERVADAS EM ESTUDOS CLÍNICOS, E INCLUEM ANAFILAXIA, HIPERSENSIBILIDADE E VÔMITO.** Os sintomas mais comuns de RIs (ocorrendo em ≥10% dos pacientes tratados com VIMIZIM™ (alfaelsulfase) e ≥5% mais quando comparado ao placebo) foram cefaleia, náusea, vômito, pirexia, calafrios e dor abdominal. As RIs foram, em geral, leves ou moderadas, e a frequência foi maior durante as 12 primeiras semanas de tratamento e com tendência a ocorrerem menos frequentemente com o tempo. Nos pacientes que

tiveram RIs, as infusões posteriores foram gerenciadas com taxa de infusão contínua mais lenta, tratamento com anti-histamínicos profiláticos adicionais e, em caso de reação mais grave, tratamento com corticosteroides profiláticos.

DEVIDO AO POTENCIAL PARA RIs COM VIMIZIM™ (ALFAELOSULFASE), OS PACIENTES DEVEM RECEBER ANTI-HISTAMÍNICOS COM OU SEM ANTIPIRÉTICOS ANTES DA INFUSÃO. O CUIDADO DAS RIs DEVE SER BASEADO NA GRAVIDADE DA REAÇÃO E INCLUIR DIMINUIÇÃO DA VELOCIDADE OU MESMO INTERRUPÇÃO TEMPORÁRIA DA INFUSÃO E/OU ADMINISTRAÇÃO DE ANTI-HISTAMÍNICOS, ANTIPIRÉTICOS E/OU CORTICOSTEROIDES ADICIONAIS. CASO OCORRAM RIs GRAVES, INTERROMPER IMEDIATAMENTE A INFUSÃO DE VIMIZIM™ (ALFAELOSULFASE) E INICIAR O TRATAMENTO ADEQUADO. DEVEM SER LEVADOS EM CONSIDERAÇÃO OS RISCOS E BENEFÍCIOS DA READMINISTRAÇÃO DE VIMIZIM™ (ALFAELOSULFASE) APÓS UMA REAÇÃO GRAVE.

Compressão da medula espinhal ou cervical: a compressão da medula espinhal ou cervical (CMC) é uma complicação conhecida e grave da MPS IVA e pode ocorrer como parte da história natural da doença. Em estudos clínicos, a CMC foi observada em pacientes que receberam VIMIZIM™ (alfaelsulfase) e em pacientes que receberam placebo. Os pacientes com MPS IVA devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de CMC (incluindo dor nas costas, paralisia dos membros abaixo do nível da compressão, incontinência urinária e fecal) e receber cuidados clínicos adequados.

Uso em populações específicas

Categoria B para gravidez: estudos de reprodução foram realizados em ratos e coelhos em doses até 10 vezes a dose humana, e não revelaram nenhuma evidência de fertilidade deficiente ou dano ao feto devido a VIMIZIM™ (alfaelsulfase). Contudo, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Como os estudos de reprodução animal nem sempre preveem a resposta humana, este medicamento deve ser usado durante a gravidez somente se claramente necessário. **Esse medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem a orientação de um médico ou cirurgião-dentista.**

Lactantes: dados reprodutivos disponíveis em animais mostraram excreção de VIMIZIM™ (alfaelsulfase) no leite. Não se sabe se VIMIZIM™ (alfaelsulfase) é excretado no leite

materno humano, por isso a decisão sobre continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar a terapia com VIMIZIM™ (alfaelosulfase) deve ser tomada considerando-se o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia com VIMIZIM™ (alfaelosulfase) para a mãe.

Uso pediátrico: como acontece em todos os distúrbios genéticos lisossômicos, é importante iniciar o tratamento o mais cedo possível. Recomenda-se o tratamento de crianças com idade < 5 anos, embora essa população não tenha sido incluída no estudo pivotal. A maioria dos pacientes tratados com VIMIZIM™ (alfaelosulfase) em estudos clínicos estava na faixa etária pediátrica (5 a 17 anos). Um estudo aberto está sendo conduzido em 15 pacientes com menos de 5 anos de idade (9 meses a <5 anos) tratados com 2 mg/kg de VIMIZIM™ (alfaelosulfase) semanalmente. Os resultados de segurança até agora de pacientes pediátricos com menos de 5 anos de idade são consistentes com os resultados observados em pacientes com 5 a 57 anos.

Uso geriátrico: os estudos clínicos de VIMIZIM™ (alfaelosulfase) não incluem nenhum paciente com 65 anos ou mais. Não se sabe se respondem de modo diferente dos pacientes mais jovens.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo de interação foi realizado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve VIMIZIM™ (alfaelosulfase) sob refrigeração de 2°C a 8°C. Não congele ou agite. Proteja da luz.

Esse medicamento é válido por 36 meses, a partir da data de fabricação impressa no cartucho.

Número de lote, datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

VIMIZIM™ (alfaelosulfase) é fornecido como solução concentrada para infusão (1 mg por mL) exigindo diluição.

Uma vez preparado, VIMIZIM™ (alfaefosulfase) diluído deve ser usado imediatamente. Se o uso imediato não for possível, VIMIZIM™ (alfaefosulfase) diluído pode ser armazenado por até 24 horas em temperatura de 2 °C a 8 °C seguido de 24 horas em temperatura de 23 °C a 27 °C durante a administração.

VIMIZIM™ (alfaefosulfase) é apresentado sob a forma de solução concentrada para infusão. O concentrado transparente a levemente opalescente e incolor a amarelo-claro não deve conter partículas visíveis. A solução deve ser diluída antes de poder ser utilizada para infusão.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A prescrição de VIMIZIM™ (alfaefosulfase) deverá ocorrer após a comprovação do diagnóstico mediante dois resultados de exames laboratoriais, realizados em dias diferentes, comprovando a deficiência da enzima N-acetilgalactosamina 6-sulfatase.

A dose recomendada de VIMIZIM™ (alfaefosulfase) é de 2 mg por kg de peso corporal, administrados uma vez por semana em infusão intravenosa durante aproximadamente 4 horas.

RECOMENDA-SE O PRÉ-TRATAMENTO COM ANTI-HISTAMÍNICOS COM OU SEM ANTIPIRÉTICOS DE 30-60 MINUTOS ANTES DO INÍCIO DA INFUSÃO (CONSULTAR “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Instruções de uso: VIMIZIM™ (alfaefosulfase) deve ser diluído com solução de cloreto de sódio a 0,9%, USP, até volume final de 100 mL ou 250 mL baseado no peso do paciente, antes da infusão (consultar “Diluição e Administração”) e administrado via infusão intravenosa.

Para pacientes com menos de 25 kg, VIMIZIM™ (alfaefosulfase) não deve ser preparado em bolsas de solução salina maiores que 100 mL.

Quando diluído em 100 mL, a taxa de infusão inicial deve ser de 3 mL/h. A taxa de infusão pode ser aumentada conforme tolerância, a cada 15 minutos como segue (Tabela 3): primeiro, aumentar a taxa para 6 mL/h, depois, a cada 15 minutos, em incrementos de 6 mL/h até a taxa máxima de 36 mL/h ser atingida.

Quando diluído em 250 mL, a taxa de infusão inicial deve ser de 6 mL/h. A taxa de infusão pode ser aumentada conforme tolerância, a cada 15 minutos, como segue (Tabela 3): primeiro, aumentar a taxa para 12 mL/h, depois, a cada 15 minutos, em incrementos de 12 mL/h até a taxa máxima de 72 mL/h ser atingida.

Tabela 3: Volumes e taxas recomendados de infusão*

Peso (kg)	Volume total de infusão (mL)	Etapa 1 Taxa inicial de infusão 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 infusão pode ser aumentada conforme tolerado pelo paciente

VIMIZIM™ (alfaehosulfase) deve ser preparado e administrado sob a supervisão de um profissional da saúde capacitado para lidar com emergências médicas.

Diluição e administração: prepare e use VIMIZIM™ (alfaehosulfase) de acordo com as seguintes etapas. Use técnicas assépticas. VIMIZIM™ (alfaehosulfase) deve ser diluído antes da administração. A solução de VIMIZIM™ (alfaehosulfase) diluído deve ser administrada nos pacientes usando-se um equipo de infusão com filtro em linha de 0,2 µm.

1. Determine o número de frascos a ser diluído com base no peso do paciente e na dose recomendada de 2 mg/kg usando o seguinte cálculo:

- Peso do paciente (kg) multiplicado por 2 mg por kg = Dose do paciente (mg)
- Dose do paciente (mg) dividida por (1 mg/mL de concentrado de VIMIZIM™ (alfaehosulfase)) = Número total de mL de VIMIZIM™ (alfaehosulfase)

- Quantia total (mL) de VIMIZIM™ (alfaelosulfase) dividida por 5 mL por frasco = Número total de frascos
2. Arredonde para cima para obter o número inteiro de frascos. Retire do refrigerador o número estimado de frascos. Não aqueça os frascos nem os coloque em micro-ondas.
3. Pegue uma bolsa de infusão contendo injeção de cloreto de sódio a 0,9%, USP, adequada para administração intravenosa. O volume total da infusão é determinado pelo peso corporal do paciente.
- Os pacientes que pesam menos de 25 kg devem receber um volume total de 100 mL.
 - Os pacientes que pesam 25 kg ou mais devem receber um volume total de 250 mL.
4. Antes de retirar VIMIZIM™ (alfaelosulfase) do frasco, inspecione visualmente cada frasco quanto a material particulado e alteração na coloração. Como esta é uma solução proteica, pode ocorrer pequena floculação (fibras finas translúcidas). A solução de VIMIZIM™ (alfaelosulfase) deve estar transparente a levemente opalescente, incolor a amarelo pálido. Não use se a solução estiver com alteração na coloração ou se houver material particulado na solução.
5. Retire e descarte o volume de solução de cloreto de sódio a 0,9%, USP, da bolsa de infusão, igual ao volume do concentrado de VIMIZIM™ (alfaelosulfase) a ser adicionado.
6. Retire lentamente o volume calculado de VIMIZIM™ (alfaelosulfase) do número apropriado de frascos, com cuidado para evitar agitação excessiva.
7. Adicione lentamente VIMIZIM™ (alfaelosulfase) à bolsa de infusão com cuidado para evitar agitação.
8. Com cuidado, gire a bolsa de infusão para garantir a distribuição adequada de VIMIZIM™ (alfaelosulfase). Não agite a solução.
9. Administre a solução diluída de VIMIZIM™ (alfaelosulfase) aos pacientes usando um equipo com filtro em linha de 0,2 µm.

VIMIZIM™ (alphaesfatosulfase) não contém conservantes; por isso, o produto deve ser usado imediatamente após a diluição. Se o uso imediato não for possível, o produto diluído pode ser armazenado por até 24 horas em temperatura de 2 °C a 8 °C seguido de 24 horas em temperatura de 23 °C a 27 °C. A administração de VIMIZIM™ (alphaesfatosulfase) deve ser concluída dentro de 48 horas após a diluição. Os frascos são para uso único. Não congele nem agite. Proteja da luz. Descarte qualquer produto não utilizado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária, NOTIVISA, disponível em <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmCadastro.asp> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal, no site http://www.cvs.saude.sp.gov.br/eventos_adv.asp?x=todos

A avaliação das reações adversas baseia-se na exposição de 176 pacientes com MPS IVA, com idades de 5 a 57 anos recebendo 2 mg/kg de VIMIZIM™ (alphaesfatosulfase) semanalmente (n=58), 2 mg/kg de VIMIZIM™ (alphaesfatosulfase) a cada duas semanas (n=59), ou placebo (n=59) em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.

Reações adversas importantes incluem anafilaxia, reações alérgicas graves e RIs. As reações adversas mais comumente relatadas foram RIs (consultar “Advertências e Precauções”).

As reações adversas mais comuns do estudo clínico de Fase 3 relatadas em ≥ 5% mais pacientes tratados com VIMIZIM™ (alphaesfatosulfase) (2 mg/kg semanalmente) do que nos pacientes tratados com placebo estão listadas na Tabela 4 por Classe de Sistemas de Órgãos.

As frequências são definidas como: muito comuns ($\geq 1/10$) e comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). As reações incomuns têm frequência de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 4: Reações adversas com incidência ≥ 5% maior nos pacientes tratados com VIMIZIM™ (alfaelosulfase) semanalmente do que nos pacientes tratados com placebo

MedDRA Classe de Sistemas de Órgãos	MedDRA Termo preferido	Frequência
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Muito comum
	Tontura	Muito comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Dispneia	Muito comum
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia, vômito, dor orofaríngea, dor abdominal superior, dor abdominal, náusea	Muito comum
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo	Mialgia	Comum
	Calafrios	Muito comum
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Pirexia	Muito comum

Outras reações adversas nos estudos clínicos incluíram anafilaxia (incomum) e reações de hipersensibilidade (comum).

A natureza e a gravidade das reações adversas observadas em outros estudos clínicos foram semelhantes às reações adversas detalhadas acima. Um paciente descontinuou o estudo durante o tratamento aberto com VIMIZIM™ (alfaelosulfase) devido a um evento adverso.

Imunogenicidade

Como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. A avaliação da incidência de formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e da especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizadores) em um ensaio pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo metodologia do ensaio, manuseio da amostra, momento da coleta de amostra, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por essas razões, a comparação da incidência

de anticorpos em VIMIZIM™ (alfaelosulfase) com a incidência de anticorpos em outros produtos pode ser equivocada.

Todos os pacientes tratados com VIMIZIM™ (alfaelosulfase) desenvolveram anticorpos anti- alfaelosulfase. Aproximadamente 80% dos pacientes desenvolveram anticorpos neutralizadores capazes de evitar que o medicamento se ligasse ao receptor de manose-6-fosfato independente de cátion. Ao longo do tempo, foram observadas a permanência das melhorias nas medidas de eficácia e reduções no SQ na urina entre os estudos, apesar da presença de anticorpos anti- alfaelosulfase. Não foi encontrada nenhuma correlação entre titulações mais altas de anticorpos ou positividade de anticorpos neutralizadores, reduções nas medidas de eficácia ou ocorrência de anafilaxia ou outras reações de hipersensibilidade. Anticorpos IgE contra VIMIZIM™ (alfaelosulfase) foram detectados em ≤ 10% dos pacientes tratados e não foram consistentemente relacionados à anafilaxia ou a outras reações de hipersensibilidade e/ou interrupção do tratamento.

10. SUPERDOSE

Não foi observado nenhum caso de superdose com VIMIZIM™ (alfaelosulfase). No caso de superdose, recomenda-se que os pacientes sejam monitorados quanto a sinais e sintomas de reações adversas ou efeitos colaterais e que o tratamento sintomático apropriado seja administrado imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações

DIZERES LEGAIS

MS – 1.7333.0002

Farmacêutico responsável: Eduardo Thompson

CRF-SP nº: 14.568

Registrado e importado por:

BIOMARIN BRASIL FARMACÊUTICA LTDA.

Rua James Joule, N° 92, conj. 42.

Cidade Monções - São Paulo – SP

CEP: 04576-080

CNPJ 08.002.360/0001-34

Fabricado por:

BioMarin Pharmaceutical Inc
46 Galli Drive
Novato, CA 94949 EUA (fabricante do princípio ativo farmacêutico)

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Mooswiesen 2
88214 Ravensburg, Alemanha

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Eisenbahnstrasse 2-4
88085 Langenargen, Alemanha

Embalado por:

AndersonBrecon (UK) Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye, Hereford, Herefordshire
HR3 5PG, Reino Unido

AndersonBrecon Inc.
4545 Assembly Drive
Rockford, IL 61109 EUA

SAC: 0800-722-0350
farmacovigilancia@bmrn.com

BIOMARIN[®]

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.



Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/12/2014	-	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	28/06/2013	0519888/13-7	PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	08/12/2014	1) Posologia e Modo de Usar	VPS/VP	Solução injetável de 1 mg/mL de alfaelosulfase em frasco-ampola com 5 mL de solução