

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

VPRIV 400 Unidades pó para solução para perfusão

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada frasco para injetáveis contém 400 Unidades\* de velaglucerase alfa\*\*. Depois da reconstituição, um ml da solução contém 100 Unidades de velaglucerase alfa.

\*Uma unidade enzimática é definida como a quantidade de enzimas necessária para converter uma micromole de p-nitrofenil  $\beta$ -D-glucopiranosido em p-nitrofenol por minuto a 37 °C.

\*\* produzido numa linha celular humana de fibroblastos HT-1080 por tecnologia de ADN recombinante.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 12,15 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó para solução para perfusão.

Pó de cor branco a esbranquiçado.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

VPRIV é indicado para uma terapêutica de substituição enzimática (TSE) a longo prazo em doentes com doença de Gaucher de tipo 1.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento com VPRIV deve ser supervisionado por um médico com experiência no controlo de doentes com doença de Gaucher.

#### Posologia

A dose recomendada é de 60 Unidades/kg administradas em semanas alternadas.

Podem ser feitos ajustes da dose a nível individual com base na obtenção e manutenção dos objetivos terapêuticos. Os estudos clínicos avaliaram doses de 15 a 60 Unidades/kg, em semanas alternadas. Não foram estudadas doses superiores a 60 Unidades/kg.

Os doentes que estejam atualmente a ser tratados com uma terapêutica de substituição enzimática com imiglucerase para a doença de Gaucher de tipo 1 podem passar para VPRIV, utilizando a mesma dose e frequência.

### Populações especiais

#### *Idosos (≥65 anos)*

Os doentes idosos podem ser tratados com o mesmo intervalo de doses (15 a 60 unidades/kg) que os outros doentes adultos (ver secção 5.1).

#### *Compromisso renal*

Não é recomendado qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal com base no conhecimento atual sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica do velaglucerase alfa (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não é recomendado qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático com base no conhecimento atual sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica do velaglucerase alfa (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

Vinte dos 94 doentes (21%) tratados com velaglucerase alfa durante os estudos clínicos pertenciam à faixa etária correspondente a doentes pediátricos e adolescentes (4 a 17 anos). Os perfis de segurança e de eficácia foram similares entre os doentes adultos e pediátricos (ver secção 5.1) para mais informações).

A segurança e eficácia do velaglucerase alfa em crianças com idade inferior a 4 anos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Apenas para perfusão intravenosa.

Administrar sob a forma de perfusão intravenosa de 60 minutos.

A administrar através de um filtro de 0,22 µm.

Pode considerar-se a administração em casa sob a supervisão de um profissional de saúde apenas no caso de doentes que receberam pelo menos três perfusões e que toleraram bem as suas perfusões. Ao administrar-se velaglucerase alfa deverá estar prontamente disponível um suporte médico apropriado, incluindo pessoal com formação adequada em medidas de emergência. Se ocorrerem reações anafiláticas ou outras reações agudas, descontinue imediatamente a perfusão e inicie tratamento médico apropriado (ver secção 4.4).

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

### **4.3 Contraindicações**

Reação alérgica grave à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### 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.

#### Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo sintomas consistentes com anafilaxia, em doentes que participaram em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização. A maior parte das reações de hipersensibilidade ocorrem geralmente até 12 horas após a perfusão. Os sintomas de

hipersensibilidade mais frequentemente notificados incluem náuseas, erupção cutânea, dispneia, dores de costas, desconforto no peito (incluindo uma sensação de aperto no peito), urticária, artralgia e cefaleias.

#### Reações relacionadas com a perfusão

Uma reação relacionada com a perfusão é definida como qualquer reação adversa medicamentosa que ocorra no período de 24 horas após o início da perfusão com velaglucerase alfa. As reações relacionadas com a perfusão (RRP) foram as reações adversas mais frequentemente observadas em doentes tratados nos estudos clínicos. Uma RRP ocorre frequentemente como uma reação de hipersensibilidade. Os sintomas de hipersensibilidade mais frequentemente notificados incluem náuseas, erupção cutânea, dispneia, dores nas costas, desconforto no peito (incluindo uma sensação de aperto no peito), urticária, artralgia e cefaleias. Foram notificados sintomas consistentes com anafilaxia em doentes em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização. Para além dos sintomas associados com reações de hipersensibilidade, as RRP podem manifestar-se como fadiga, tonturas, pirexia, aumento da tensão arterial, prurido ou visão turva. No caso de doentes sem terapêutica prévia ao tratamento, a maioria das reações relacionadas com a perfusão ocorreu nos primeiros 6 meses do tratamento.

#### Prevenção e tratamento das reações relacionadas com a perfusão, incluindo reações de hipersensibilidade

O tratamento das reações relacionadas com a perfusão deve basear-se na gravidade da reação e inclui a diminuição da taxa de perfusão, tratamento com certos medicamentos, como anti-histamínicos, antipiréticos e/ou corticosteroides, e/ou a interrupção e retoma do tratamento com um período de perfusão maior.

Dado o risco de reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, deverá estar prontamente disponível um suporte médico apropriado, incluindo pessoal com formação adequada em medidas de emergência, ao administrar-se velaglucerase alfa. Se ocorrerem reações anafiláticas ou outras reações agudas no enquadramento clínico ou doméstico, descontinue imediatamente a perfusão e inicie tratamento médico apropriado. Nos doentes que desenvolverem anafilaxia no enquadramento doméstico, deve considerar-se continuar o tratamento no enquadramento clínico.

O tratamento deve ser abordado com precaução em doentes que exibiram sintomas de hipersensibilidade ao velaglucerase alfa ou a outras terapêuticas de substituição enzimática.

O tratamento anterior com anti-histamínicos e/ou corticosteroides pode evitar reações subsequentes nos casos em que tenha sido necessário um tratamento sintomático.

#### Imunogenicidade

Os anticorpos podem influenciar as reações relacionadas com o tratamento verificadas com a utilização de velaglucerase alfa. Para melhor avaliar a relação, nos casos de reações graves relacionadas com a perfusão e nos casos de ausência ou perda de efeito, os doentes devem realizar testes para determinar a eventual presença de anticorpos e os resultados devem ser comunicados à empresa.

Nos estudos clínicos, um dos 94 (1%) doentes desenvolveu anticorpos de classe IgC ao velaglucerase alfa. Neste caso único, os anticorpos foram determinados como neutralizadores num ensaio *in vitro*. Nenhuma reação relacionada com a perfusão foi notificada para este doente. Nenhum doente desenvolveu anticorpos IgE ao velaglucerase alfa.

#### Sódio

Este medicamento contém 12,15 mg de sódio por frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 0,6% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS para adultos, de 2 g de sódio.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar

As doentes que sofrerem de doença de Gaucher e engravidarem podem apresentar um período de aumento de atividade da doença durante a gravidez e o puerpério. É necessária uma avaliação dos riscos e dos benefícios em mulheres com a doença de Gaucher que estejam a considerar uma gravidez.

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de velaglucerase alfa em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. É necessária uma monitorização atenta da gravidez e das manifestações da doença de Gaucher para a personalização da terapêutica. Deve ter-se cuidado aquando da prescrição a mulheres grávidas.

##### Amamentação

Existe informação insuficiente sobre a excreção de velaglucerase alfa ou dos seus metabolitos no leite humano. O velaglucerase é uma forma sintética da beta-gluco-cerebrosidase, que é um componente normal do leite humano. Estudos com outras formas da enzima relevaram níveis muito baixos da enzima no leite materno. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com VPRIV tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

##### Fertilidade

Os estudos em animais não mostram evidências de fertilidade diminuída (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de VPRIV sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves em doentes que participaram nos estudos clínicos foram reações de hipersensibilidade (2,1%).

As reações adversas mais frequentes foram reações relacionadas com a perfusão (39,4%). Os sintomas de reações relacionadas com a perfusão observados com mais frequência foram: cefaleia, tonturas, hipotensão, hipertensão, náuseas, fadiga/astenia e pirexia/temperatura corporal aumentada (ver secção 4.4 para mais informações). A única reação adversa que levou à descontinuação do tratamento foi uma reação relacionada com a perfusão.

##### Lista de reações adversas em tabela

As reações adversas notificadas em doentes com doença de Gaucher de tipo 1 são indicadas na Tabela 1. As informações são apresentadas por classe de sistemas de órgãos e frequência segundo a convenção MedDRA. A frequência é definida como muito frequente (>1/10), frequente (>1/100,

<1/10) ou pouco frequente ( $\geq 1/1.000$ , <1/100). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1: Reações adversas notificadas com VPRIV em doentes com doença de Gaucher de tipo 1.**

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa		
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário		reação de hipersensibilidade (inclui dermatite alérgica e reações anafiláticas*/anafilactóides)	
Doenças do sistema nervoso	cefaleia, tonturas		
Afeções oculares			visão turva*
Cardiopatias		taquicardia	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		dispneia*	
Vasculopatias		hipertensão, hipotensão, afrontamentos	
Doenças gastrointestinais	dor abdominal/dor na parte superior do abdómen	náuseas	vómitos*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		erupção cutânea, urticária, prurido*	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	dor óssea, artralgia, dorsalgia		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	reação relacionada com a perfusão, astenia/fadiga, pirexia/temperatura corporal aumentada	desconforto no peito*	
Exames complementares de diagnóstico		tempo parcial de tromboplastina ativada prolongado, anticorpo neutralizante positivo	

\*Reações adversas provenientes de notificações pós-comercialização

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### Vómitos

Nalguns casos, os vómitos podem ser graves. Os vómitos ocorrem mais frequentemente durante a perfusão e até 24 horas após a mesma.

##### Outras populações especiais

##### População idosa ( $\geq 65$ anos)

O perfil de segurança do VPRIV em estudos clínicos que envolveram pessoas com idade igual ou superior a 65 anos foi semelhante ao observado em outros doentes adultos.

##### População pediátrica

O perfil de segurança do VPRIV em estudos clínicos que envolveram crianças e adolescentes com idades entre 4 a 17 anos de idade foi semelhante ao observado em doentes adultos.

## 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**

Existe informação limitada sobre sobredosagem com velaglucerase alfa. Na maioria dos casos notificados de sobredosagem, não foram observados acontecimentos adversos adicionais. No entanto, no caso de uma sobredosagem acidental ou intencional, os doentes devem ser cuidadosamente observados e o tratamento deverá ser sintomático e de suporte. Não há qualquer antídoto disponível. A dose máxima de velaglucerase alfa utilizada em estudos clínicos foi de 60 Unidades/kg (ver secção 4.4).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos para as vias digestivas e metabolismo, enzimas, código ATC: A16AB10.

A doença de Gaucher é um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações no gene GBA, que resulta numa deficiência da enzima lisossomal beta-glucocerebrosidase. Esta deficiência enzimática provoca uma acumulação de glucocerebrósido, principalmente nos macrófagos, dando origem a células-espuma ou “células de Gaucher”. Nesta doença de armazenamento lisossomal (LSD), as características clínicas são reflexo da distribuição das células de Gaucher no fígado, no baço, na medula óssea, no esqueleto e nos pulmões. A acumulação de glucocerebrósido no fígado e no baço provoca organomegalia. O envolvimento ósseo resulta em anomalias e deformações a nível do esqueleto, assim como em crises de dor nos ossos. Os depósitos na medula óssea e o sequestro esplênico dão origem a anemias e trombocitopenias clinicamente significativas.

A substância ativa de VPRIV é o velaglucerase alfa, que é produzido por tecnologia de ativação de genes numa linha celular humana. O velaglucerase alfa é uma glicoproteína. O monómero é de aproximadamente 63 kDa, possui 497 aminoácidos, e a mesma sequência de aminoácidos que a enzima humana de ocorrência natural, a glucocerebrosidase. Há cinco potenciais locais de N-glicosilação, quatro dos quais estão ocupados. O velaglucerase alfa é fabricado para conter glicanos predominantemente ricos em manose para facilitar a interiorização da enzima pelas células fagocíticas alvo através do recetor de manose.

O velaglucerase alfa suplementa ou substitui a beta-glucocerebrosidase, a enzima que catalisa a hidrólise do glucocerebrósido em glicose e a ceramida no lisossoma, reduzindo a quantidade de glucocerebrósido acumulado e corrigindo a fisiopatologia da doença de Gaucher. O velaglucerase alfa aumenta a concentração de hemoglobina e a contagem das plaquetas e reduz os volumes hepáticos e esplênicos em doentes com doença de Gaucher de tipo 1.

Nos estudos 025EXT e 034, foi oferecida terapêutica domiciliária aos doentes. No estudo 025EXT, 7 dos 10 doentes receberam terapêutica domiciliária pelo menos uma vez durante os 60 meses do tratamento. No estudo 034, 25 dos 40 doentes receberam terapêutica domiciliária pelo menos uma vez durante o estudo de 12 meses.

## Eficácia e segurança clínicas

### Estudos em doentes sem terapêutica prévia ao tratamento

O estudo 025 foi um estudo aberto, com 9 meses de duração, realizado em 12 doentes adultos ( $\geq 18$  anos) sem terapêutica prévia à TSE (definidos como não tendo sido tratados com uma TSE durante, pelo menos, 12 meses antes da entrada para o estudo). Velaglucerase alfa foi administrado inicialmente com aumento progressivo da dose nos primeiros três doentes (15, 30, 60 Unidades/kg) e os restantes 9 doentes começaram o tratamento com 60 Unidades/kg.

Foram observadas melhorias clinicamente significativas, a partir da base de referência, na concentração de hemoglobina e na contagem de plaquetas logo aos 3 meses, e nos volumes hepáticos e esplênicos aos 6 e aos 9 meses após o início do tratamento com velaglucerase alfa.

Dez doentes que completaram o Estudo 025 participaram num estudo de extensão aberto (025EXT), sendo que 8 dos quais completaram o estudo. Após um mínimo de 12 meses de tratamento contínuo com velaglucerase alfa, todos os doentes estavam qualificados para receber a dose de velaglucerase alfa reduzida gradualmente de 60 para 30 Unidades/kg, depois de terem atingido pelo menos 2 dos 4 objetivos terapêuticos da TSE no “Ano 1” para doença de Gaucher de tipo 1. Os doentes receberam doses de 30 a 60 Unidades/kg (mediana da dose: 35 Unidades/kg), em semanas alternadas, durante 84 meses (7 anos). Continuou-se a demonstrar uma atividade clínica sustentada durante o tratamento, como foi possível observar pelas melhorias nas concentrações de hemoglobina e na contagem das plaquetas, bem como na redução dos volumes hepáticos e esplênicos.

Ao mês 57, 8 dos 8 doentes obtiveram uma redução de pelo menos 2 pontos na escala de Carga de Medula Óssea (CMO) como avaliada pela ressonância magnética. Foi observada uma melhoria, desde a base de referência, nas escalas-Z médias de densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar e do colo do fémur ao mês 24 (0,4; IC a 95% 0,1; 0,7) e ao mês 33 (0,4; IC a 95% 0,2; 0,6), respetivamente. Após sete anos de tratamento, o aumento médio desde a base de referência nas escalas-Z foi de 0,7 (IC a 95% 0,4; 1,0) para a coluna lombar e 0,5 (IC a 95% 0,2; 0,7) para o colo do fémur. Nenhum doente foi classificado no nível mais grave de densidade óssea da OMS comparativamente à base de referência.

O estudo 032 foi um estudo de eficácia de grupos paralelos, aleatório e de dupla ocultação, com 12 meses de duração, realizado em 25 doentes com 2 anos de idade e mais velhos, que eram sem terapêutica prévia à TSE (definidos como não tendo sido tratados com uma TSE durante pelo menos 30 meses antes da entrada para o estudo). Os doentes tinham de ter anemia relacionada com a doença de Gaucher e trombocitopenia ou organomegalia. Os doentes foram divididos aleatoriamente para receber velaglucerase alfa numa dose de 45 Unidades/kg (N=13) ou de 60 Unidades/kg (N=12) em semanas alternadas.

O velaglucerase alfa administrado por via intravenosa numa dose de 60 Unidades/kg em semanas alternadas demonstrou um aumento clinicamente significativo, desde a base de referência, da concentração média de hemoglobina (+2,4 g/dl) e da contagem de plaquetas (+50,9 x 10<sup>9</sup>/l); o volume hepático diminuiu de 1,46 para 1,22 vezes o valor normal (redução média de 17%) e o volume esplênico diminuiu de 14,0 para 5,75 vezes o valor normal (redução média de 50%). No grupo da dose de 45 Unidades/kg foram observados aumentos significativos, desde a base de referência, da concentração média de hemoglobina (+2,4 g/dl) e da contagem de plaquetas (+40,9 x 10<sup>9</sup>/l); o volume hepático diminuiu de 1,40 para 1,24 vezes o valor normal (redução média de 6%) e o volume esplênico diminuiu de 14,5 a 9,50 vezes do normal (redução média de 40%).

O estudo 039 foi um estudo de eficácia de grupos paralelos, controlado pelo comparador ativo (imiglucerase), de não-inferioridade, aleatório e de dupla ocultação, com 9 meses de duração, realizado em 34 doentes com 2 anos de idade e mais velhos, que eram sem terapêutica prévia à TSE (definidos como não tendo sido tratados com uma TSE durante pelo menos 12 meses antes da entrada para o estudo). Os doentes tinham de ter anemia relacionada com a doença de Gaucher e



trombocitopenia ou organomegalia. Os doentes receberam 60 Unidades/kg de velaglucerase alfa (N=17) ou 60 Unidades/kg de imiglucerase (N=17), em semanas alternadas.

O aumento absoluto médio desde a base de referência nas concentrações de hemoglobina foi 1,624 g/dl ( $\pm 0,223$  SE), após 9 meses de tratamento com velaglucerase alfa. Este aumento na concentração de hemoglobina demonstrou ser não inferior à imiglucerase clínica e estatisticamente (variação da alteração do tratamento médio desde a base de referência aos 9 meses [velaglucerase alfa – imiglucerase]: 0,135 g/dl). Não houve quaisquer diferenças estatisticamente significativas entre velaglucerase alfa e imiglucerase nas variações registadas da contagem das plaquetas e dos volumes hepático e esplênico após 9 meses de tratamento com velaglucerase alfa, e da altura da primeira resposta da hemoglobina (definida como um aumento de 1 g/dl desde a base de referência).

#### Estudo em doentes que mudaram de um tratamento com imiglucerase para VPRIV

O Estudo 034 foi um estudo de segurança aberto, com duração de 12 meses, realizado com 40 doentes com 2 anos de idade e mais velhos, que tinham sido tratados com imiglucerase em doses que variavam entre 15 e 60 Unidades/kg durante um mínimo de 30 meses consecutivos. Os doentes tinham de ter uma dose estável de imiglucerase durante pelo menos 6 meses antes da participação no estudo. O tratamento com velaglucerase alfa foi administrado com o mesmo número de unidades e regimes que as doses de imiglucerase. A concentração de hemoglobina e a contagem das plaquetas foram avaliadas como alterações, desde a base de referência, o qual foi definido como o fim do tratamento com imiglucerase para o paciente.

Nos doentes que mudaram de imiglucerase para velaglucerase alfa, as concentrações de hemoglobina e a contagem das plaquetas foram constantes, a níveis terapêuticos, durante os 12 meses de tratamento.

O Estudo 058 foi um estudo de segurança clínica aberto realizado com 211 doentes, incluindo 205 doentes anteriormente tratados com imiglucerase, 6 doentes que nunca tinham sido tratados e 57 doentes com idade igual ou superior a 65 anos (56/57 tinham transitado de imiglucerase para velaglucerase alfa). Aos doentes que transitaram de imiglucerase foi oferecido o tratamento com perfusões de velaglucerase alfa em semanas alternadas, com o mesmo número de unidades da dose de imiglucerase, dentro do intervalo de 15 a 60 Unidades/kg. Os doentes que transitaram de uma dose <15 Unidades/kg receberam uma dose de 15 Unidades/kg de velaglucerase alfa.

Os doentes anteriormente tratados com imiglucerase receberam uma mediana de 8 perfusões de velaglucerase alfa e a mediana da duração do tratamento foi de 15,1 semanas. O perfil de segurança nestes doentes foi semelhante ao observado noutros estudos clínicos. Apenas 1 de 163 doentes avaliados desenvolveram anticorpos anti-velaglucerase alfa durante o estudo.

A concentração média de hemoglobina e a contagem de plaquetas nos doentes anteriormente tratados com imiglucerase mantiveram-se ao longo do estudo e permaneceram dentro dos intervalos normais.

#### Estudo de extensão 044

Um total de 95 doentes (73 adultos e 22 pediátricos) que participaram nos estudos 032, 034 e 039 participou num estudo de extensão aberto e foi tratado com velaglucerase alfa. 57 doentes não foram sujeitos a uma terapêutica prévia ao tratamento. Todos os doentes receberam, pelo menos, 2 anos de TSE e foram seguidos em média 4,5 anos (mínimo: 2,3 anos; máximo: 5,8 anos).

Neste estudo, a concentração de hemoglobina, a contagem de plaquetas e o volume do fígado e do baço foram avaliados nos doentes sem terapêutica prévia ao tratamento, após 24 meses de tratamento. Os resultados são apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2: Resultados aos 24 meses – alteração desde a base de referência – população ITT do estudo 044**

<b>Parâmetros clínicos</b>	<b>Grupo geral velaglucerase alfa (N=39)</b>  - <b>Alteração média desde a base de referência (IC a 95%)</b>	<b>Doentes tratados com imiglucerase durante 9 meses e depois com velaglucerase alfa durante 15 meses (N=16)</b>  - <b>Alteração média desde a base de referência (IC a 95%)</b>	<b>Doentes que mudaram de um tratamento de longa duração com imiglucerase para velaglucerase alfa (N=38)</b>  - <b>Alteração média desde a base de referência (IC a 95%)</b>
Concentração da hemoglobina (g/dl)	2,75 (2,28; 3,22)	2,00 (1,25; 2,75)	-0,05 (-0,34; 0,25)
Contagem de plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /l)	87,85 (72,69; 103,00)	160,94 (117,22; 204,66)	9,03 (-2,60; 20,66)
Volume normalizado do fígado* (% de peso corporal)	-1,21 (-1,50; -0,91)	-1,69 (-2,16; -1,21)	-0,03 (-0,10; 0,05)
Volume normalizado do baço* (% de peso corporal) <sup>§</sup>	-2,66 (-3,50; -1,82)	-3,63 (-7,25; - 0,02)	-0,11 (-0,19; -0,03)

§ Excluídos doentes com esplenectomia. N=30, 6 e 34 para os 3 grupos acima.  
\*Os volumes do fígado e do baço são normalizados consoante uma percentagem de peso corporal. Baço normal é definido como 0,2% do peso corporal; fígado normal como 2,5% do peso corporal  
Nota: Foi aplicada imputação aos dados intermitentes em falta.

Neste estudo, a DMO foi avaliada utilizando uma absorciometria radiográfica dupla da coluna lombar e colo do fémur. Entre os 31 doentes adultos sem terapêutica prévia ao tratamento com velaglucerase alfa, a escala-Z média da coluna lombar na base de referência foi -1,820 (IC a 95%: -2,21; -1,43) e aumentou em 0,62 (IC a 95%: -0,39; -0,84) desde a base de referência após 24 meses de tratamento com velaglucerase alfa. Resultados semelhantes foram observados em doentes sem terapêutica prévia ao tratamento com imiglucerase durante 9 meses, seguido de uma terapêutica com velaglucerase alfa durante 15 meses. Nos doentes que mudaram de um tratamento de longa duração com imiglucerase para velaglucerase alfa, a DMO da coluna lombar foi mantida nos 24 meses. Pelo contrário, não foi observada qualquer alteração significativa na DMO do colo do fémur.

Na população pediátrica (idades estudadas entre os 4 e os 17 anos), foram observados aumentos na escala-Z média de altura durante os 60 meses de tratamento na população geral sem terapêutica prévia ao tratamento, sugerindo um efeito benéfico do tratamento com velaglucerase alfa no crescimento linear. Foram observados efeitos similares de tratamento durante 48 meses na população pediátrica tratada com imiglucerase durante 9 meses e depois com velaglucerase alfa. Os doentes pediátricos que mudaram de um tratamento de longa duração com imiglucerase para velaglucerase alfa no estudo 034 tiveram escalas-Z médias de altura mais elevadas na base de referência e as escalas-Z médias de altura permaneceram estáveis ao longo do tempo.

Estes efeitos do tratamento sobre a hemoglobina, contagem de plaquetas, volumes de órgãos, densidade mineral óssea e altura mantiveram-se até ao fim do estudo.

#### População pediátrica

A utilização no grupo etário dos 4 aos 17 anos é corroborada por dados de estudos controlados em doentes adultos e pediátricos [20 de 94 (21%)]. Os perfis de segurança e de eficácia foram similares entre os doentes adultos e pediátricos. Os estudos permitiram a inclusão de doentes com idade igual ou superior a 2 anos e espera-se que os perfis de segurança e eficácia sejam semelhantes até aos 2 anos de

idade. Contudo, não existem dados relativos a crianças com menos de 4 anos. O efeito na altura foi avaliado no estudo 044 (ver secção 5.1, *estudo de extensão 044*).

O estudo de fase I/II HGT-GCB-068 foi conduzido com o objetivo de explorar a eficácia e a segurança de velaglucerase alfa ERT no tratamento de crianças e adolescentes com doença de Gaucher de tipo 3 sem terapêutica prévia. Este estudo foi um estudo multicêntrico, sem ocultação, no qual se administraram 60 U/kg de velaglucerase alfa por perfusão intravenosa, em semanas alternadas (*every other week* - EOW), durante 12 meses, em 6 doentes (com 2 a 17 anos de idade aquando do recrutamento), com um diagnóstico confirmado de doença de Gaucher de tipo 3.

Neste pequeno estudo exploratório, as conclusões não neurológicas de eficácia e o perfil de segurança do velaglucerase alfa intravenosa em doentes com doença de Gaucher de tipo 3 foram consistentes com o que foi observado em doentes com doença de Gaucher de tipo 1. Não houve qualquer indicação de melhorias significativas das manifestações neurológicas da doença de Gaucher de tipo 3, exceto num doente neste estudo.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação da apresentação dos resultados dos estudos com VPRIV em todos os subgrupos da população pediátrica com doença de Gaucher do tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não houve diferenças farmacocinéticas aparentes entre doentes do sexo masculino e feminino com doença de Gaucher do tipo 1. Nenhum dos indivíduos dos estudos farmacocinéticos revelou um resultado positivo quanto a anticorpos ao velaglucerase alfa nos dias da avaliação farmacocinética. Por conseguinte, não foi possível avaliar o efeito da resposta dos anticorpos no perfil farmacocinético de velaglucerase alfa.

### Absorção

As concentrações séricas de velaglucerase alfa aumentaram rapidamente nos primeiros 20 minutos da perfusão de 60 minutos antes de se nivelarem, e a  $C_{max}$  foi tipicamente obtida entre os 40 e os 60 minutos depois do início da perfusão. Depois de terminar a perfusão, as concentrações séricas de velaglucerase alfa diminuíram rapidamente de um modo monofásico ou bifásico, com uma  $t_{1/2}$  média variando entre 5 e 12 minutos para as doses de 15, 30, 45 e 60 Unidades/kg.

### Distribuição

O velaglucerase alfa exibiu um perfil farmacocinético aproximadamente linear (i.e. de primeira ordem), e a  $C_{max}$  e a AUC aumentaram de forma aproximadamente proporcional à dose no intervalo de doses de 15 a 60 Unidades/kg. O volume de distribuição no estado estacionário foi aproximadamente de 10% do peso corporal. A elevada depuração de velaglucerase alfa no soro (média: 6,7 a 7,6 ml/min/kg) é consistente com a rápida absorção de velaglucerase alfa nos macrófagos através dos recetores de manose.

### Eliminação

O intervalo da depuração de velaglucerase alfa nos doentes pediátricos (N=7, idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos) situou-se dentro do intervalo dos valores de depuração nos doentes adultos (N=15, idades compreendidas entre os 19 e os 62 anos).

## **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, toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento (ver secção 4.6).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Sacarose  
Citrato de sódio di-hidratado (E331)  
Ácido cítrico mono-hidratado (E330)  
Polissorbato 20

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

#### Solução para perfusão reconstituída e diluída:

Está demonstrada a estabilidade química e física durante a utilização por um período de 24 horas entre 2 °C e 8 °C ao abrigo da luz.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser usado de imediato. Caso não seja imediatamente usado, os tempos de conservação durante uso, antes da utilização, são da responsabilidade do utilizador e não podem exceder as 24 horas entre 2 °C e 8 °C.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

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

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis de 20 ml (vidro do tipo I) com uma rolha (borracha butílica revestida com fluororesina), selo de uma só peça e cápsula de fecho de abertura fácil.

Apresentação de 1, 5 ou 25 frascos para injetáveis. Cada frasco contém 400 Unidades de pó para solução para perfusão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

VPRIV requer reconstituição e diluição e destina-se apenas a perfusões intravenosas. Destina-se apenas a uma única utilização e administra-se através de um filtro de 0,22 µm.

Tem de ser usada uma técnica asséptica.

VPRIV tem de ser preparado da seguinte maneira:

1. O número de frascos para injetáveis que têm de ser reconstituídos é determinado com base no peso de cada doente e na dose prescrita.

2. Retire do frigorífico o número necessário de frascos para injetáveis. Reconstitui-se cada frasco para injetáveis de 400 Unidades com 4,3 ml de água estéril para injetáveis.
3. Após a reconstituição, os frascos para injetáveis devem ser misturados suavemente. Os frascos para injetáveis não devem ser agitados. Cada frasco conterá um volume extraível de 4,0 ml (100 Unidades/ml).
4. Antes de prosseguir a diluição, a solução nos frascos para injetáveis deve ser inspecionada visualmente; a solução deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor: a solução não deve ser utilizada se estiver descolorada ou se apresentar partículas estranhas.
5. Retire o volume calculado de medicamento do número apropriado de frascos para injetáveis e dilui-se o volume total necessário em 100 ml de uma solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). A solução diluída deve ser misturada suavemente. Não deve ser agitada. A perfusão deve ser iniciada no prazo de 24 horas desde o momento da reconstituição.

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
Irlanda

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

EU/1/10/646/002  
EU/1/10/646/005  
EU/1/10/646/006

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

Data da primeira autorização: 26 de agosto de 2010  
Data da última renovação:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA 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

Cell Bank storage and Drug Substance Manufacture  
Shire Human Genetic Therapies, Inc  
205 Alewife Brook Parkway, Cambridge, Massachusetts 02138  
Estados Unidos da América

Drug Substance Manufacture  
Shire Human Genetic Therapies, Inc  
400 Shire Way, Lexington, Massachusetts 02421  
Estados Unidos da América

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

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
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 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 do 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 que sejam 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).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM tem de acordar quanto ao conteúdo e formato dos **materiais educativos para utilização de VPRIV por perfusão no domicílio**, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

Os materiais educativos para utilização de VPRIV por perfusão no domicílio têm por objetivo orientar sobre como gerir o risco de **reações relacionadas com a perfusão, incluindo reações de hipersensibilidade do tipo alérgico** no enquadramento domiciliário.

O Titular da AIM deverá assegurar que em cada Estado Membro no qual VPRIV é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/prestadores de cuidados que se espera virem a prescrever, dispensar ou utilizar VPRIV têm acesso a/é-lhes fornecido o seguinte pacote educativo:

- Manual para doentes com doença de Gaucher que recebem a perfusão no domicílio;
- Guia para Profissionais de Saúde que Tratam Doentes com Doença de Gaucher;
- Diário de perfusões;
- Plano de emergência fornecido pelo prescritor incluindo quem contactar e o que fazer em caso de uma reação de hipersensibilidade grave.

O manual para doentes com doença de Gaucher que recebem a perfusão no domicílio deve conter os seguintes elementos-chave:

- Sobre a doença, tratamento e perfusão no domicílio;
- Organização: ambiente domiciliário/prestador de cuidados/médico assistente;
- Descrição sobre como preparar e administrar a perfusão, incluindo informação de segurança;
- Anexo: Folheto informativo, Diário de perfusões, Guia de reconstituição para o doente, Plano de emergência.

O Guia para Profissionais de Saúde que Tratam Doentes com Doença de Gaucher deve conter os seguintes elementos-chave:

- Avaliação e seleção de doentes;
- Requisitos para perfusão no domicílio (condições domiciliárias, avaliação do doente, tratamento de emergência);
- Organização da perfusão no domicílio/preparação da perfusão;
- Informação de segurança;
- Anexo: RCM; Guia de reconstituição para o profissional de saúde, Diário de perfusões.



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR – 400 UNIDADES (embalagem de 1 frasco para injetáveis)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

VPRIV 400 Unidades pó para solução para perfusão  
velaglucerase alfa

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

Cada frasco para injetáveis contém 400 Unidades de velaglucerase alfa.  
Depois da reconstituição, um ml da solução contém 100 Unidades de velaglucerase alfa.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém:  
Sacarose  
Citrato de sódio di-hidratado  
Ácido cítrico mono-hidratado  
Polissorbato 20  
Consultar folheto para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para uma única utilização  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa

**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.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior 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**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
Irlanda

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

EU/1/10/646/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR – 400 UNIDADES (embalagem com 5 frascos para injetáveis)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

VPRIV 400 Unidades pó para solução para perfusão  
velaglucerase alfa

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

Cada frasco para injetáveis contém 400 Unidades de velaglucerase alfa.  
Depois da reconstituição, um ml da solução contém 100 Unidades de velaglucerase alfa.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém:  
Sacarose  
Citrato de sódio di-hidratado  
Ácido cítrico mono-hidratado  
Polissorbato 20  
Consultar folheto para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução para perfusão  
5 frascos para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para uma única utilização  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa

**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.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior 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**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
Irlanda

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

EU/1/10/646/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR – 400 UNIDADES (embalagem com 25 frascos para injetáveis)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

VPRIV 400 Unidades pó para solução para perfusão  
velaglucerase alfa

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

Cada frasco para injetáveis contém 400 Unidades de velaglucerase alfa.  
Depois da reconstituição, um ml da solução contém 100 Unidades de velaglucerase alfa.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém:  
Sacarose  
Citrato de sódio di-hidratado  
Ácido cítrico mono-hidratado  
Polissorbato 20  
Consultar folheto para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução para perfusão  
25 frascos para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para uma única utilização  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa

**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.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior 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**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
Irlanda

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

EU/1/10/646/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**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 – 400 UNIDADES**

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

VPRIV 400 Unidades pó para solução para perfusão  
velaglucerase alfa  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### VPRIV 400 Unidades pó para solução para perfusão velaglucerase alfa

**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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é VPRIV e para que é utilizado**

VPRIV é uma terapêutica de substituição enzimática (TSE) a longo prazo em doentes com a doença de Gaucher de tipo 1.

A doença de Gaucher é uma alteração genética provocada pela ausência ou pela deficiência de uma enzima chamada glucocerebrosidase. Quando esta enzima está em falta ou não funciona bem, uma substância chamada glucocerebrósido acumula-se no interior das células do corpo. A acumulação deste material provoca os sinais e os sintomas encontrados na doença de Gaucher.

VPRIV contém uma substância chamada velaglucerase alfa que foi concebida para substituir a enzima glucocerebrosidase deficiente ou em falta em doentes com a doença de Gaucher.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar VPRIV**

##### **Não utilize VPRIV**

- se tem alergia grave ao velaglucerase alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes utilizar VPRIV

- Se for tratado com VPRIV, pode sentir efeitos secundários durante ou após a administração “gota a gota” (ver secção 4, Efeitos secundários possíveis). Estes chamam-se reações relacionadas com a perfusão e podem manifestar-se como uma reação de hipersensibilidade com sintomas como náuseas (enjoo), erupção na pele, dificuldade em respirar, dores nas costas, desconforto no peito (sensação de aperto no peito), urticária, dores nas articulações ou dores de cabeça.
- Para além dos sintomas de reações de hipersensibilidade, as reações relacionadas com a perfusão poderão manifestar-se como tonturas, tensão arterial alta, cansaço, febre, comichão ou visão turva.
- Se tiver qualquer um destes sintomas, **tem de informar o seu médico de imediato.**
- Pode ter de tomar outros medicamentos para tratar ou ajudar a evitar reações futuras. Estes medicamentos podem incluir anti-histamínicos, antipiréticos e corticosteroides.

- Se a reação for grave, o seu médico parará imediatamente a administração “gota a gota” intravenosa e começará a administrar-lhe o tratamento clínico adequado.
- Se as reações forem graves e/ou se este medicamento deixar de fazer efeito, o seu médico realizará análises ao sangue para verificar se existem anticorpos que possam afetar o resultado do tratamento.
- O seu médico ou enfermeiro podem decidir continuar a administrar VPRIV mesmo depois de ter qualquer reação relacionada com a perfusão. A sua situação será cuidadosamente monitorizada.

Informe o seu médico se já tiver tido anteriormente uma reação relacionada com a administração “gota a gota” com outras TSE para a doença de Gaucher.

### **Crianças**

VPRIV não deve ser utilizado em crianças com menos de 4 anos de idade, uma vez que não existe experiência do uso do medicamento nesta faixa etária.

### **Outros medicamentos e VPRIV**

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

### **Gravidez**

A doença de Gaucher pode tornar-se mais ativa nas mulheres durante a gravidez e algumas semanas após o nascimento. As mulheres com doença de Gaucher que estão grávidas ou a pensar em engravidar devem falar com o seu médico antes de este medicamento ser utilizado.

### **Amamentação**

Desconhece-se se VPRIV passa para o leite materno. Se está a amamentar ou planeia amamentar, consulte o seu médico antes de este medicamento ser utilizado. O seu médico irá então ajudá-la a decidir se deve parar de amamentar ou se deve parar de tomar VPRIV, tendo em consideração o benefício da amamentação para o bebé e o benefício do VPRIV para a mãe.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de VPRIV sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou sem importância.

### **VPRIV contém sódio**

Este medicamento contém 12,25 mg de sódio (componente principal de sal de cozinha) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 0,6% da ingestão diária máxima recomendada de sódio para um adulto.

## **3. Como utilizar VPRIV**

Este medicamento só pode ser utilizado sob a adequada supervisão clínica de um médico que tenha experiência no tratamento da doença de Gaucher. É administrado por um médico ou enfermeiro através de administração “gota a gota” intravenosa.

### **Dose**

A dose recomendada é de 60 Unidades/kg administradas em semanas alternadas.

Se estiver atualmente a ser tratado para a doença de Gaucher com outra TSE e o seu médico quiser mudar para VPRIV, pode receber inicialmente VPRIV na mesma dose e frequência da outra TSE.

### **Utilização em crianças e adolescentes**

VPRIV pode ser administrado a crianças e adolescentes (4 aos 17 anos) na mesma dose e frequência que nos adultos.

### **Utilização em idosos**

VPRIV pode ser administrado a idosos (com 65 anos ou mais) na mesma dose e frequência que nos adultos.

### **Resposta ao tratamento**

O médico vigiará a sua resposta ao tratamento e pode alterar a dose (para cima ou para baixo) com o decorrer do tempo.

Se estiver a tolerar bem as administrações “gota a gota” na clínica ou hospital, as perfusões podem ser administradas em casa por um médico ou enfermeiro.

### **Administração**

VPRIV é fornecido num frasco para injetáveis como um pó embalado que é misturado com água estéril e, posteriormente, diluído numa solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão antes da administração “gota a gota” intravenosa.

Após a preparação, o seu médico ou enfermeiro administra-lhe o medicamento através de gotejamento numa veia (por administração “gota a gota” intravenosa) durante um período de 60 minutos.

Caso tenha mais dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

Frequentemente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas), os doentes tiveram uma reação alérgica grave, com dificuldade em respirar, desconforto no peito (sensação de aperto no peito), náuseas (enjoo), inchaço da face, lábios, língua ou garganta (reações anafiláticas/anafilactoides). São igualmente frequentes reações alérgicas na pele, como urticária, erupção cutânea ou comichão. Se alguma destas situações lhe acontecer, informe imediatamente o seu médico.

A maioria dos efeitos indesejáveis ocorreu durante a perfusão ou pouco tempo depois. Estas reações chamam-se reações relacionadas com perfusão. Outras reações relacionadas com perfusão muito frequentes (que podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) incluem dor de cabeça, tonturas, febre/aumento da temperatura do corpo, dor nas costas, dor nas articulações e cansaço, bem como tensão arterial elevada (comunicado frequentemente) e visão turva (comunicado pouco frequentemente). Se alguma destas situações lhe acontecer, informe imediatamente o seu médico.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

#### **Os efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas) são:**

- dor nos ossos
- fraqueza/perda de força
- dor abdominal

#### **Os efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas) são:**

- o alongamento do tempo necessário para a paragem de uma hemorragia resultante de um corte pode dar origem a uma ocorrência fácil/espontânea de perda de sangue/nódoas negras
- afrontamentos na pele
- batimento cardíaco rápido
- desenvolvimento de anticorpos contra VPRIV (ver secção 2)

- descida da tensão arterial

**Os efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas) são:**

- vômitos

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

**5. Como conservar VPRIV**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar que a solução está descolorada ou se existirem partículas estranhas.

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 VPRIV**

- A substância ativa é velaglucerase alfa.  
Cada frasco para injetáveis contém 400 Unidades de velaglucerase alfa.  
Após a reconstituição, a solução contém 100 Unidades de velaglucerase alfa por ml.
- Os outros componentes são sacarose, citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico mono-hidratado e polissorbato 20 (ver secção 2 “VPRIV contém sódio”).

**Qual o aspeto de VPRIV e conteúdo da embalagem**

Frasco para injetáveis de vidro de 20 ml contendo um pó branco a esbranquiçado para solução para perfusão.

Embalagens de 1, 5 ou 25 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
Irlanda  
Tel.: + 800 66838470  
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

## Outras fontes de informação

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:

VPRIV é um pó para solução para perfusão. Requer reconstituição e diluição e é destinado unicamente a perfusões intravenosas. VPRIV destina-se a uma única utilização e é administrado através de um filtro de 0,22 µm. Elimine qualquer solução não utilizada. VPRIV não deve ser utilizado com outros medicamentos na mesma perfusão, visto ainda não ter sido avaliada a compatibilidade com outros medicamentos na solução. O volume total da perfusão deve ser administrado durante um período de 60 minutos.

### Usar uma técnica asséptica.

Preparar VPRIV da seguinte maneira:

1. O número de frascos para injetáveis que têm de ser reconstituídos é determinado com base no peso de cada doente e na dose prescrita.
2. Retire do frigorífico o número necessário de frascos para injetáveis. Cada frasco para injetáveis é reconstituído utilizando Água Estéril para Injetáveis:

Apresentação do frasco para injetáveis	Água para Injetáveis
400 Unidades	4,3 ml
3. Após a reconstituição, misture suavemente os frascos para injetáveis. Não agite.
4. Antes da diluição, inspecione visualmente a solução nos frascos para injetáveis; a solução deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor; não usar se a solução estiver descolorada ou se estiverem presentes partículas estranhas.
5. Retire o volume calculado do medicamento do número adequado de frascos para injetáveis. Restará alguma solução no frasco para injetáveis:

Apresentação do frasco para injetáveis	Volume extraível
400 Unidades	4,0 ml
6. Dilua o volume total necessário em 100 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Misture suavemente. A perfusão deve iniciar-se menos de 24 horas após o momento da reconstituição.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser usado de imediato. Caso não seja usado imediatamente, os tempos de conservação durante uso e condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não podem exceder as 24 horas entre 2 °C e 8 °C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **Manter um registo**

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.