

**Tratamento Domiciliário com Cerezyme® para a
Doença de Gaucher: Guia para o Profissional de Saúde**

Versão No. 2: Março de 2011

Índice remissivo

1. OBJECTIVOS E METAS	3
2. AVALIAÇÃO E SELECÇÃO DE DOENTES	3
3. REQUISITOS PARA TRATAMENTO DOMICILIÁRIO	4
4. TREINO NA FORMA DE ADMINISTRAÇÃO DE CERZYME	5
5. ORGANIZAÇÃO DO TRATAMENTO DOMICILIÁRIO	6
6. ADMINISTRAÇÃO DE CERZYME	9
6.1. Prescrição.....	9
6.2. Material para preparação da perfusão	9
6.3. Preparação de perfusão de Cerezyme para administração IV.....	9
6.4. Preparação da Perfusão de Cerezyme no caso da existência de acesso venoso central	13
7. INFORMAÇÃO DE SEGURANÇA SOBRE CERZYME	13
8. NOTIFICAÇÃO DE REACÇÕES ADVERSAS	15
9. INFORMAÇÃO ADICIONAL	16
10. REFERÊNCIAS	17
11. ANEXOS	18
11.1 Resumo das Características do Medicamento – Versão de Outubro 2010.....	19
11.2 Formulário de Notificação de Reacção Adversa	20
11.3 Dossier.....	21

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 2-1: Reacções Adversas Frequentes e Pouco Frequentes.....	15
--	----

1. OBJECTIVOS E METAS

O objectivo deste Guia é proporcionar informações aos Profissionais de Saúde sobre o acompanhamento de doentes a fazer tratamento domiciliário com Cerezyme®. O processo (descrito em detalhe abaixo) inicia-se com a avaliação e selecção dos doentes e subsequente discussão com estes dos requisitos para efectuar as perfusões em casa. Esta fase é seguida da implementação do tratamento domiciliário e formação respectiva.

A meta é disponibilizar o tratamento domiciliário ao doente como alternativa à perfusão em meio hospitalar.

O tratamento domiciliário terá as seguintes vantagens para o doente:

- Permite receber tratamento no seu ambiente habitual
- O agendamento da perfusão tem maior flexibilidade
- Evita o tempo dispendido nas viagens e no hospital de dia
- Permite ajustar a administração da terapêutica ao programa escolar
- Facilita a calendarização de actividades profissionais e sociais
- Permite efectuar o tratamento junto de familiares e amigos

2. AVALIAÇÃO E SELECÇÃO DE DOENTES

A decisão de iniciar a perfusão em casa deve partir do médico assistente, com a concordância do doente (ou quando aplicável, do seu familiar), após um período de tratamento no hospital para assegurar um grau de tolerância satisfatório. É importante assegurar que o doente e/ou o seu familiar estejam conscientes dos requisitos necessários ao tratamento domiciliário. Os seguintes factores devem ser considerados na avaliação e selecção dos doentes:

- A habitação do doente é segura e adequada?
- O doente e/ou o familiar são capazes de administrar a perfusão de Cerezyme de forma segura, eficaz e fiável?
- Caso ocorra algum problema existe a garantia de uma comunicação rápida com o médico assistente?
- O doente, e/ou o seu familiar estão conscientes dos riscos da perfusão em casa?
- É garantida a manutenção da temperatura de conservação do medicamento necessária, durante o transporte do hospital para a casa do doente?

Um enfermeiro com a formação adequada dará assistência ao doente para garantir a

administração do tratamento de forma segura e eficaz.

3. REQUISITOS PARA TRATAMENTO DOMICILIÁRIO

A informação seguinte engloba aspectos de ordem clínica e logística que devem ser considerados antes e durante a transição para o tratamento domiciliário ([National Healthcare Protocol for Gaucher Disease, HAS, 2007](#)):

Avaliação do Doente pelo Médico Assistente

- O doente deve estar clinicamente estável. No entanto, deve efectuar-se uma avaliação criteriosa antes de iniciar o programa de tratamento domiciliário.
- O doente deve receber perfusões de Cerezyme num ambiente controlado até que haja um padrão documentado de tolerância às perfusões, sem reacções adversas à perfusão (RAPs) ou com RAPs moderadas, passíveis de ser controladas com pré-medicação.
- O doente deve ter uma história de adesão ao agendamento de perfusões que lhe tenha sido prescrito.
- A monitorização regular do doente a efectuar tratamento domiciliário é da responsabilidade do médico assistente.

Condições Domiciliarias

- O ambiente familiar deve ser propício para a perfusão em casa, incluindo um ambiente limpo, com electricidade, água, acesso a telefone, frigorífico e espaço físico para armazenamento de Cerezyme e outros materiais de perfusão.
- A velocidade de perfusão de Cerezyme tolerada pelo doente em ambiente controlado (ou seja, em ambiente hospitalar ou hospital-de-dia), não deve ser alterada no ambiente domiciliário, a menos que tal seja necessário devido a questões de segurança.
- A calendarização do tratamento e a monitorização das perfusões permanecem da responsabilidade do médico assistente/ enfermeiro domiciliário.
- Deve ser compilada uma lista de contactos e colocada em casa do doente, no Dossier ([Secção 11.3](#)), para o doente e/ou o seu familiar e o enfermeiro.

Pré-medicação e tratamento de emergência disponíveis

- Deve ser facultada pré-medicação apropriada com base na prescrição específica para o doente. A posologia e o modo de administração efectuados em ambiente hospitalar não devem ser alterados no ambiente domiciliário sem que haja indicação médica expressa.
- Deve estar disponível medicação específica para situações de emergência, caso seja necessária. O doente e/ou o seu familiar deve receber treino apropriado sobre a forma de utilizar a medicação de emergência ([ver dossier, anexo 11.3](#)).
- Caso o doente apresente quaisquer efeitos secundários durante a perfusão, **o doente ou o familiar deve interromper a perfusão imediatamente** e deve entrar em contacto imediato com o médico assistente ou enfermeiro domiciliário. Pode ser necessário realizar as perfusões subsequentes em ambiente hospitalar.

4. TREINO NA FORMA DE ADMINISTRAÇÃO DE CEREZYME

Em princípio, as instruções iniciais devem ser transmitidas no Hospital e o nível de apoio requerido ao enfermeiro domiciliário deve ser discutido e ter o acordo do médico assistente, do doente e/ou do seu familiar.

Se o doente preferir apoio completo para as perfusões domiciliárias, o enfermeiro domiciliário encarregar-se-á de efectuar todos os procedimentos.

Se o doente preferir realizar os procedimentos por si próprio ou com a assistência de um familiar, o doente e/ ou o seu familiar serão treinados nos procedimentos pelo enfermeiro domiciliário enquanto a perfusão estiver a ser preparada e administrada. O enfermeiro domiciliário explicará e demonstrará todos os procedimentos da perfusão ao doente e/ ou seu familiar.

Nas visitas subsequentes o enfermeiro domiciliário encontrar-se-á presente para prestar assistência, se esta for necessária, mas o doente e/ou o seu familiar irão gradualmente realizando mais passos do processo de perfusão, sob a supervisão do enfermeiro domiciliário, até que se sintam confiantes com a totalidade do processo.

Durante a reconstituição e administração de Cerezyme, os procedimentos descritos no RCM devem ser cuidadosamente seguidos ([Resumo das Características de Medicamento, Anexo 11.1](#)).

Uma empresa de cuidados domiciliários, um prestador de cuidados de saúde ou um hospital providenciarão o equipamento necessário para a administração da perfusão domiciliária.

A Genzyme disponibilizará à equipa de tratamento domiciliário treino no tratamento domiciliário, bem como material educacional.

5. ORGANIZAÇÃO DO TRATAMENTO DOMICILIÁRIO

Com a informação que se segue pretende-se esclarecer e orientar todas as pessoas envolvidas nos procedimentos de organização do tratamento domiciliário com Cerezyme.

Doente

Aspectos Gerais

- O doente e/ou seu familiar, e/ou a empresa de cuidados domiciliários foram prévia e adequadamente informados pelo médico assistente sobre o tratamento domiciliário, riscos associados, possíveis complicações e prestação de assistência médica domiciliária.
- O doente e/ou seu familiar devem ter concordado em receber tratamento domiciliário.
- O doente e/ou seu familiar devem ter uma boa compreensão da doença, bem como capacidade para reconhecer reacções adversas e para perceber e executar os procedimentos a seguir caso estas ocorram.
- O doente e/ou seu familiar devem ter sido treinados adequadamente nos procedimentos de reconstituição e administração de Cerezyme.
- O ambiente familiar deve ser propício para a perfusão em casa, incluindo um ambiente limpo, com electricidade, água, acesso a telefone, frigorífico e espaço físico para armazenamento de Cerezyme e outros materiais de perfusão.
- Caso o doente realize o procedimento sozinho:
 - O doente e/ou familiar deve seguir rigorosamente o modo de administração de Cerezyme prescrito no anexo 1.2 no Guia para o doente - Tratamento Domiciliário com Cerezyme para a Doença de Gaucher.
 - O doente e/ou familiar deve registar cada administração de Cerezyme no Dossier.

Em caso de ocorrência de uma reacção associada à perfusão, o doente e/ou familiar deve interromper imediatamente a perfusão e entrar em contacto imediato com o médico assistente ou enfermeiro domiciliário para pedir instruções.

Aspectos Clínicos

- O doente deve reunir condições físicas e psicológicas para receber tratamento em casa. O médico assistente é responsável pela recomendação/autorização para o tratamento domiciliário com Cerezyme.
- O doente tem um acesso vascular ou outra alternativa que possibilite uma perfusão adequada.

Médico Assistente

- O médico assistente é responsável por todas as acções administrativas necessárias para iniciar o processo, de forma a permitir que os outros intervenientes (farmácia, enfermeiro, prestador de cuidados de saúde, doente, familiar) possam prosseguir o tratamento.
- O médico assistente é responsável pela determinação quer da dose de Cerezyme quer da velocidade de perfusão. Quaisquer alterações ao regime posológico devem ser expressamente comunicadas ao doente e escritas no Dossier ([Secção 11.3](#)).
- O doente deve ser monitorizado regularmente quanto à ocorrência de RAPs e a manutenção dos objectivos terapêuticos de acordo com as Guidelines publicadas para doentes pediátricos ([Charrow, 2004](#)) e doentes adultos ([Weinreb, 2004](#)).

Hospital/Farmácia

O hospital/farmácia providencia a medicação necessária com base na prescrição médica, bem como os materiais necessários à perfusão.

Enfermeiro domiciliário

- O enfermeiro domiciliário deve estar habilitado a realizar perfusões intravenosas (IV).
- O enfermeiro domiciliário deve ter recebido formação em Cerezyme, conhecer as reacções secundárias possíveis e quais as acções a desenvolver caso estes ocorram.
- O enfermeiro domiciliário determinará com o doente e/ou seu familiar o tipo de apoio necessário.
- O enfermeiro domiciliário obedecerá rigorosamente às indicações do médico assistente, registadas no Dossier, relativamente à posologia e modo de administração.
- Relativamente a cada doente, o enfermeiro domiciliário terá uma função coordenadora entre médico assistente e doente/familiar na organização do tratamento domiciliário.
- O enfermeiro domiciliário registará cada administração de Cerezyme no Dossier.
- Caso ocorra uma RAP, o enfermeiro domiciliário deve interromper a perfusão e entrar em

contacto com o médico assistente e/ou o número de emergência nacional através dos números listados no Dossier.

Familiar/Terceiro

Recomenda-se que um familiar ou eventualmente um terceiro acompanhe o doente durante as perfusões.

O Dossier (Anexo 11.3)

- O Dossier serve de meio de comunicação entre todos os envolvidos no tratamento domiciliário com Cerezyme.
- O Dossier deve ser mantido em casa do doente e ser actualizado pelo enfermeiro domiciliário/doente/familiar cada vez que Cerezyme é administrado.
- O doente/familiar deve levar o Dossier consigo para todas as consultas de monitorização no hospital e voltar a trazê-lo para casa.
- No Dossier, o médico assistente regista com clareza a dose e a velocidade de perfusão, bem como todas as alterações a estes parâmetros.
- O enfermeiro domiciliário regista no Dossier todas as ocorrências e acções desenvolvidas na visita inicial. O enfermeiro domiciliário, o doente e/ou o familiar regista no Dossier toda a informação relevante de visitas subsequentes.
- No Dossier, o médico assistente indica claramente que procedimento deve ser desenvolvido e que medicação deve ser administrada em caso de ocorrência de RAPs.

6. ADMINISTRAÇÃO DE CEREZYME

6.1. Prescrição

A dose de Cerezyme, a velocidade de perfusão, bem como qualquer alteração ao regime posológico, são determinadas pelo médico assistente.

6.2. Material para preparação da perfusão

Os produtos e equipamento necessários ao tratamento domiciliário incluem:

- Frascos de Cerezyme
 - Devem ser conservados no frigorífico, a temperatura entre +2°C e +8°C.
 - Fornecidos pelo hospital/farmácia ao doente ou a um familiar/terceiro de acordo com a prescrição médica.
- Material de Perfusão
 - Linhas para perfusão, seringas, agulhas, compressas, solução antisséptica, etc. (fornecidos pelo hospital/farmácia ao doente ou entregues pela firma prestadora de cuidados de saúde no caso de os cuidados serem prestados por um enfermeiro domiciliário).
 - Solução de NaCl a 0,9% em água esterilizada para injectáveis (fornecida pela farmácia local ao doente ou a um familiar/ terceiro com receita apropriada).

6.3. Preparação de perfusão de Cerezyme para administração IV

Material necessário:

Fornecido pelo Hospital/Farmácia ao doente ou a um familiar/ terceiro com receita apropriada.

- Frascos de Cerezyme (400 U por frasco): deve ser armazenado a uma temperatura entre +2°C e +8°C
- Água Destilada para Injectáveis para reconstituir o Cerezyme
- Soro Fisiológico a 0,9%, 2 x 100 ml para administração IV
- Soro Fisiológico a 0,9%, 2 x 50 ml para limpar a via antes e depois da perfusão
- Clorhexidina a 0,5% em Álcool a 70% (solução antisséptica)
- Número apropriado de seringas de 10ml e 50ml, dependendo da dose de Cerezyme
- 3 x agulhas hipodérmicas estéreis (1,1 x 40 mm)
- 1 x agulha borboleta
- Filtro "em linha" com baixa ligação a proteínas, com 0,2 micron de calibre

- Tabuleiro para agulhas hipodérmicas
- Fita Micropore
- Toalhetes com álcool
- Contentor para cortantes e perfurantes
- Solução para lavagem de mãos
- Materiais adicionais para utilizar uma via de acesso venoso
 - Heparina
 - Agulhas para heparina
 - Bata e barrete esterilizados
 - Luvas esterilizadas
- Medicação de emergência considerada necessária (por ex: anti-histamínicos e/ou corticosteróides)

Preparação

1. Preparar uma área de trabalho limpa, e dispor o material necessário.
2. Os frascos de Cerezyme devem ser retirados do frigorífico cerca de 30 minutos antes da preparação de modo a que atinjam a temperatura ambiente.
3. Confirmar a data de validade impressa no fundo da embalagem (não utilizar Cerezyme fora da validade).
4. Verificar se o número de frascos recebidos é o correcto.
5. Preparar apenas o número de frascos necessários para uma perfusão. (*Nota: o Cerezyme, quando estiver reconstituído ou diluído, não pode ser armazenado para ser mais tarde utilizado*).

Reconstituição de Cerezyme

1. Remover a cápsula descartável do frasco de Cerezyme.
2. Desinfectar a rolha de borracha do frasco de Cerezyme com clorhexidina e deixar secar ao ar.
3. Abrir a água esterilizada para injectáveis.
4. Retirar com a seringa a quantidade adequada de água, em ml.
 - Os frascos de 400 U devem ser reconstituídos com 10,2 ml de água para injectáveis; após reconstituição, o volume será de 10,6 ml.
5. Injectar cuidadosamente a água para injectáveis num frasco de Cerezyme.



6. Repetir o procedimento para tantos frascos de Cerezyme quanto necessário.
7. Agitar cuidadosamente os frascos para homogeneizar a solução (evitar agitar vigorosamente os frascos durante a reconstituição, de modo a prevenir a formação de espuma).
8. Após a mistura poderão surgir pequenas bolhas.
9. Deixar a solução repousar durante alguns minutos para permitir que algumas bolhas que possam surgir desapareçam, e para assegurar que a solução está adequadamente reconstituída.
10. Após a reconstituição, o Cerezyme deve ser examinado visualmente antes de ser utilizado. Dado ser uma solução proteica, uma ligeira floculação (descrita como finas fibras translúcidas) pode ocorrer ocasionalmente após a diluição. A solução reconstituída deve ser um líquido límpido e incolor, livre de partículas estranhas.
11. Se notar a presença de partículas estranhas ou descoloração do líquido, não utilizar o produto e contacte o enfermeiro domiciliário.

Diluição

1. Desinfectar a cápsula/abertura de 1 ou dois sacos de solução de soro fisiológico a 0,9% utilizando clorhexidina e deixar secar ao ar.
2. Calcular a quantidade de solução reconstituída de Cerezyme presente nos frascos e retirar a mesma quantidade de um saco de Soro Fisiológico a 0,9%, criando assim espaço para adicionar a solução reconstituída de Cerezyme.
Por exemplo, se a quantidade prescrita for 3 frascos de Cerezyme de 400 unidades, deve remover 30 ml (=3 x 10 ml) de solução de Soro Fisiológico do saco de Soro Fisiológico. Nunca se deve remover mais de metade do conteúdo de um saco de Soro Fisiológico, para que fique assegurado que pelo menos metade da solução diluída é Soro Fisiológico.
3. Utilizando uma ou mais seringas de 50 ml, retirar 10 ml de cada frasco reconstituído de 400 U para minimizar o número de manipulações. No momento em que estas quantidades forem retiradas, o produto reconstituído não deve conter qualquer espuma.
4. De seguida, injectar cuidadosamente o volume total de Cerezyme reconstituído no saco de solução de Soro Fisiológico a 0,9%.
5. Agitar cuidadosamente esta solução de Cerezyme.
6. Durante a administração, a solução diluída deve ser filtrada através de um Filtro “em linha” com baixa ligação a proteínas, com 0,2 micron de calibre.

Enchimento da Linha de Perfusão

1. Retirar o sistema de perfusão da embalagem e fechar o "clamp" para o encerrar.
2. Ligar a extremidade aguçada ao saco de *Soro Fisiológico* a 0,9% e preencher o sistema de perfusão segurando a câmara de gotejamento na vertical e abrindo o "clamp".
3. Preencher completamente o sistema, remover todas as bolhas de ar que possam existir e depois fechar o "clamp".
4. Ligar o saco de perfusão que contém Cerezyme ao tubo em "Y".

Inserir a agulha no acesso venoso

1. Primeiro deve assegurar-se de que tem adesivo pronto para ser usado, e de que o sistema de perfusão com todos os sacos necessários está ao seu alcance. Colocar a Clorohexidina e algumas compressas também ao seu alcance.
2. Retirar a agulha borboleta da sua embalagem.
3. O doente deve sentar-se e apoiar um braço sobre a mesa, de preferência sobre uma toalha limpa.
4. O garrote deve ser colocado e a área onde se vai inserir a agulha deve ser desinfectada, deixada secar.
5. A pele deve ser esticada sendo então inserida a agulha com a parte romba do bisel virada para cima num ligeiro ângulo através da pele e dentro da veia. Quando a agulha tiver entrado na veia, o sangue começará a subir no sistema.
6. A agulha deve ser inserida dentro da veia, aproximadamente 0,5 cm, para que esta não saia da veia. Prender a agulha borboleta à pele com adesivo.
7. Desapertar o garrote e remover a tampa do tubo da agulha borboleta, que se encherá com sangue. Se isto não suceder, é sinal de que a agulha não está correctamente colocada na veia. Deve, nesse caso, ser repetido o procedimento, com uma agulha nova.
8. Colocar o saco de perfusão previamente preparado ao respectivo suporte e abrir a válvula.



Administração

A solução reconstituída deve ser administrada como prescrito até 3 horas após a preparação. O produto diluído em soro fisiológico a 0,9% manterá a sua estabilidade até 24 horas após preparação, se for conservado entre 2°C e 8°C, e protegido da luz.

A dose de Cerezyme, a sua velocidade de perfusão e qualquer modificação serão determinadas pelo médico assistente.

Quando a perfusão de Cerezyme tiver terminado, o sistema deve ser lavado com soro fisiológico a 0,9% administrado à mesma velocidade de perfusão, e só depois disso, a agulha borboleta deve ser removida.

6.4. Preparação da Perfusão de Cerezyme no caso da existência de acesso venoso central

Quando o doente tiver um acesso venoso central para administração de Cerezyme, o doente e/ou o seu familiar devem ser instruídos sobre como manusear o dispositivo.

O tratamento domiciliário adequado de um acesso venoso central envolve lavagens regulares com heparina para prevenir a coagulação, bem como cuidados de esterilização para manter o dispositivo livre de agentes infecciosos. O doente e/ou o seu familiar serão informados de que é necessário seguir os passos seguintes:

- Quando está a ser utilizado, o dispositivo deve ser coberto com um campo oclusivo transparente. Este procedimento não é necessário quando o dispositivo não está a ser utilizado.
- Lavar o sistema antes e depois de cada utilização, injectando 5 ml de soro fisiológico.
- Lavar o sistema depois de cada utilização injectando 5 ml de heparina (100 U/mL).

7. INFORMAÇÃO DE SEGURANÇA SOBRE CEREZYME

Aproximadamente 15% dos doentes tratados com Cerezyme e avaliados até à data desenvolveram anticorpos (IgG) anti-imiglucerase durante o primeiro ano de tratamento, mais frequentemente durante os primeiros seis meses e só muito raramente após 12 meses de terapêutica. Os doentes que desenvolvem anticorpos à imiglucerase apresentam um risco aumentado de sofrerem uma reacção de hipersensibilidade. Por outro lado, nem todos os doentes com sintomas de hipersensibilidade apresentam níveis doseáveis de anticorpos IgG. Caso um doente manifeste uma reacção que sugira hipersensibilidade, é aconselhável fazer uma determinação de anticorpos anti-imiglucerase.

O tratamento com Cerezyme deve ser considerado com precaução em doentes que apresentaram sintomas de hipersensibilidade ao produto. Sintomas sugestivos de hipersensibilidade ocorreram durante ou logo após a perfusão incluindo prurido, rubor, erupção cutânea, urticária/angioedema, desconforto torácico, taquicardia, pele cianótica, dispneia, tosse, parestesias, lombalgias e hipotensão. A perfusão deve ser imediatamente interrompida caso ocorra algum destes sintomas. Na maioria dos doentes a continuação da terapia foi bem sucedida após redução da velocidade de perfusão e pré-tratamento com anti-histamínicos e / ou corticosteróides.

As reacções adversas são classificadas por sistema de órgãos e frequência (frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), e pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$) e raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) na [Tabela 2-1](#) abaixo. Dentro de cada grupo de frequência, as reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2-1: Reacções Adversas Frequentes e Pouco Frequentes

Doenças do sistema nervoso Pouco Frequentes: Tonturas, cefaleia, parestesias*
Cardiopatias Pouco Frequentes: Taquicardia*, cianose*
Vasculopatias Pouco Frequentes: Rubor*, hipotensão*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Frequentes: Dispneia*, tosse*
Doenças gastrointestinais Pouco Frequentes: Vômitos, náusea, câibras abdominais, diarreia
Doenças do sistema imunitário Frequentes: Reacções de hipersensibilidade Raras: Reacções anafilactóides
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas Frequentes: Urticária/angioedema*, prurido*, erupção cutânea*
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Pouco Frequentes: Artralgia, lombalgia*
Perturbações gerais e alterações no local de administração Pouco Frequentes: Desconforto no local da perfusão, ardor no local da perfusão, edema no local da perfusão, abscesso estéril no local da injeção, desconforto no peito, febre, calafrios, fadiga

*Sintomas sugestivos de hipersensibilidade

Fonte: Resumo das Características do Medicamento (RCM)

8. NOTIFICAÇÃO DE REACÇÕES ADVERSAS

No caso de ocorrência de reacções adversas por favor completar um formulário RA ([Anexo 11.2](#)), e contactar:

- a Farmacovigilância da Genzyme Portugal através dos números 936656721; 917570965; 214220116; 214220114, ou do e-mail: PT-Farmacovigilancia@Genzyme.com e/ou
- o INFARMED, IP : Telefone: 217987140; Fax: 217987397; E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Nota: as Reacções Adversas que são consideradas graves devem ser notificados através do

formulário de RA o mais rapidamente possível.

9. INFORMAÇÃO ADICIONAL

Por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento para informação adicional sobre as indicações descritas neste Guia e sobre a utilização aprovada do Cerezyme (imiglucerase). Informação mais detalhada pode ser encontrada no *website* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) em <http://www.ema.europa.eu>.

10. REFERÊNCIAS

- National Healthcare Protocol for Gaucher Disease, Haute Autorité de Santé, 2007 – www.has-sante.fr
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: Consensus recommendations. *J Pediatr* 2004; 144:112-20.
- Weinreb N, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004; 41(4 Suppl 5):15-22.

11. ANEXOS

11.1 Resumo das Características do Medicamento – Versão de Outubro 2010

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cerezyme 400 U Pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco contém 400 unidades* de imiglucerase**.

Após a reconstituição, a solução contém 40 unidades (aproximadamente 10 mg) de imiglucerase por ml (400 U/10 ml).

* Uma unidade de enzima (U) é definida como a quantidade de enzima que catalisa a hidrólise de uma micromole de substrato sintético para-nitrofenil- β -D-glucopiranosido (pNP-Glc) por minuto, a 37°C.

** A imiglucerase é uma forma modificada de β -glucosidase ácida humana e é produzida pela tecnologia de ADN recombinante utilizando cultura de células de mamífero Ovírio de Hamster Chinês, com modificação da manose para afinidade com o macrófago.

Excipientes:

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Este medicamento contém sódio e é administrado numa solução intravenosa de cloreto de sódio a 0,9% (ver secção 6.6). Após a reconstituição, a solução contém 1,24 mmol de sódio (400 U/5 ml). A ser tomado em consideração por doentes com uma dieta de sódio controlado.

3. FORMA FARMACÊUTICA

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

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

População pediátrica

Não é necessário o ajuste da dose para a população pediátrica

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

Modo de administração

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

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

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

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

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes. (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

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

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

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

Excipientes

Este medicamento contém sódio e é administrado numa solução intravenosa de cloreto de sódio a 0,9% (ver secção 6.6). Deve ser dada especial atenção aos doentes em dieta com cloreto de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram realizados estudos de interacção.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

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

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

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

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

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

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

Doenças do sistema nervoso	Pouco Frequentes:	Tonturas, cefaleia, parestesia*
Cardiopatias	Pouco Frequentes:	Taquicardia*, cianose*
Vasculopatias	Pouco Frequentes:	Rubor*, hipotensão*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes:	Dispneia*, tosse*
Doenças gastrointestinais	Pouco Frequentes:	Vómitos, náusea, câibras abdominais, diarreia
Doenças do sistema imunitário	Frequentes: Raras:	Reacções de hipersensibilidade Reacções anafilactóides
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes:	Urticária/angioedema*, prurido*, erupção cutânea*
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco Frequentes:	Artralgia, lombalgia*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pouco Frequentes:	Desconforto no local da perfusão, ardor no local da perfusão, edema no local da perfusão, abscesso estéril no local da injeção, desconforto no peito*, febre, calafrios, fadiga

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

As células de Gaucher encontram-se, predominantemente, no fígado, baço e medula óssea e, ocasionalmente, no pulmão, rim e intestino. Clinicamente, a doença de Gaucher é um espectro fenotípico heterogéneo. As manifestações mais frequentes da doença são hepatosplenomegalia, trombocitopenia, anemia e patologia do esqueleto. As anomalias do esqueleto são frequentemente as características mais debilitantes e incapacitantes da doença de Gaucher. Estas manifestações no esqueleto incluem infiltração da medula óssea, osteonecrose, dores nos ossos e crises ósseas, osteopenia e osteoporose, fracturas patológicas e atraso de crescimento. A doença de Gaucher está associada à produção aumentada de glucose e a uma elevada taxa de consumo energético em repouso, o que pode contribuir para fadiga e caquexia. Os indivíduos com doença de Gaucher podem também ter um perfil inflamatório de grau reduzido. Além disso, a doença de Gaucher tem estado associada a um risco aumentado de alterações na imunoglobulina como, por exemplo, hiperimunoglobulinemia, gamapatia policlonal, gamapatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) e mieloma múltiplo. A história natural da doença de Gaucher mostra normalmente progressão, com o risco de complicações irreversíveis que surgem em vários órgãos ao longo do tempo. As manifestações clínicas da doença de Gaucher podem afectar negativamente a qualidade de vida. A doença de Gaucher está associada a morbilidade aumentada e mortalidade precoce.

Os sinais e sintomas presentes na infância representam tipicamente doença de Gaucher mais grave. Nas crianças, a doença de Gaucher pode levar a atraso de crescimento e puberdade tardia.

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

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

A taxa e extensão da resposta ao tratamento com Cerezyme é dependente da dose. Regra geral, a melhoria nos sistemas de órgãos com uma taxa de renovação mais rápida, como o hematológico, consegue-se verificar mais rapidamente do que nos que apresentam uma taxa de renovação mais lenta como, por exemplo, o sistema ósseo.

Numa análise do Registo de Gaucher do ICGG de um grupo grande de doentes (n=528) com doença de Gaucher do tipo 1, foi observado um efeito dependente do tempo e da dose de Cerezyme relativamente a parâmetros hematológicos e viscerais (contagem de plaquetas, concentração de hemoglobina, volume do baço e do fígado) dentro do intervalo de doses de 15, 30 e 60 U/kg de peso corporal uma vez de 2 em 2 semanas. Os doentes tratados com 60 U/kg de peso corporal de 2 em 2 semanas apresentaram melhoria mais rápida e um maior efeito máximo de tratamento comparativamente com doentes a tomar doses mais baixas.

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

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

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

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol, Citrato de sódio (para ajustar o pH), Ácido cítrico mono-hidratado (para ajustar o pH), Polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frascos para injectáveis não abertos:

2 anos.

Solução diluída:

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

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

Tamanho das embalagens: 1, 5 ou 25 frascos por embalagem cartonada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

O pó para concentrado para solução para perfusão deve ser reconstituído com água esterilizada para preparações injectáveis e posterior diluição numa solução endovenosa de cloreto de sódio a 0,9% para administração através de perfusão endovenosa.

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

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

Utilizar uma técnica asséptica

Reconstituição

Reconstituir cada frasco com 10,2 ml de água para preparações injectáveis; evitar o contacto brusco da água para preparações injectáveis com o pó, misturando suavemente, de forma a evitar que a solução produza espuma; o volume reconstituído é de 10,6 ml. O pH da solução reconstituída é, aproximadamente, de 6,1.

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

Após reconstituição, o produto deve ser diluído imediatamente e não armazenado para utilização posterior.

Diluição

A solução reconstituída contém 40 unidades de imiglucrase por ml. O volume reconstituído permite retirar com precisão 10,0 ml (equivalente a 400 unidades) de cada frasco para injectáveis.

Retirar 10,0 ml de solução reconstituída de cada frasco misturar as soluções dos diferentes frascos. Em seguida, diluir esta mistura com uma solução endovenosa de cloreto de sódio a 0,9% para um volume total de 100 a 200 ml. Misturar suavemente a solução para perfusão.

Recomenda-se a administração da solução diluída através de um filtro em linha de 0,2 µm e baixa afinidade proteica para remoção de qualquer partícula proteica. Isto não levará a qualquer perda da actividade da imiglucrase. Recomenda-se a administração da solução diluída no prazo de 3 horas. O

produto diluído numa solução endovenosa de cloreto de sódio a 0,9% mantém a estabilidade química quando conservado até 24 horas, a uma temperatura a 2°C e 8°C, ao abrigo da luz; no entanto, a segurança microbiológica depende da reconstituição e da diluição terem sido efectuadas em condições assépticas.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Holanda.

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

EU/1/97/053/003

EU/1/97/053/004

EU/1/97/053/005

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

Data da primeira autorização: 17 de Novembro de 1997

Data da última renovação: 17 de Setembro de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2010

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

11.2 Formulário de Notificação de Reacção Adversa

NOTIFICAÇÃO DE REACÇÃO ADVERSA

Nome do médico, instituição, morada, tel., fax:		Tipo de notificação: [] Inicial [] Follow-up		Data da notificação (dd/mmm/aaaa):	Grupo/Lote nº.:		
		Nome do medicamento/ produto biológico:		Indicação:	Via de administração:		
		Dose e frequência:		Data da primeira administração (dd/mmm/aaaa):	Data da última administração (dd/mmm/aaaa):		
Iniciais do doente:	Nº do doente: (se aplicável)	Sexo: [] M [] F	A reacção adversa ocorreu durante a administração: [] Sim [] Não [] NA	O acontecimento diminuiu após interromper a administração: [] Sim [] Não [] NA	O acontecimento voltou a surgir após reintrodução: [] Sim [] Não [] NA		
Idade (a):	Data de nascimento (dd/mmm/aaaa):	Altura (Cm):	Peso (Kg):	Gravidez: [] Sim [] Não [] NA	Outros comentários:	Data de início da RA (dd/mmm/aaaa):	Data de resolução da RA (dd/mmm/aaaa):

ou: [] por resolver

REACÇÃO ADVERSA (POR FAVOR INSERIR DIAGNÓSTICO):

Neste espaço, por favor descrever sinais/ sintomas, gravidade, tempo de evolução, procedimento diagnóstico, dados laboratoriais relevantes e história clínica. Indicar toda a medicação prescrita para resolver EA (anexar notas se necessário):

Reacção Adversa Grave? [] Sim [] Não Categoria de RA grave: <input type="checkbox"/> Causa de morte, data (dd/mmm/aaaa): ___/___/___ Autópsia: [] Sim [] Não <input type="checkbox"/> Põe a vida em risco <input type="checkbox"/> Causa ou prolonga hospitalização <input type="checkbox"/> Resulta em incapacidade persistente ou significativa <input type="checkbox"/> Causa malformação/ anomalia congénita <input type="checkbox"/> Reacções adversas classificadas como "medicamente importantes", ou seja, aquelas que, do ponto de vista clínico, podem pôr o doente em risco ou que obrigam a uma intervenção para prevenir uma complicação ou evolução potencialmente graves	Resultado: <input type="checkbox"/> Recuperado sem sequelas <input type="checkbox"/> Recuperado com sequelas: _____ <input type="checkbox"/> Em resolução <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Outra: _____
---	---

Relação com medicamento/ produto biológico: <input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouco provável/ remota <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Altamente provável/ definitiva <input type="checkbox"/> Avaliação Pendente	Ação face ao medicamento/produto biológico: <input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> Redução da dose <input type="checkbox"/> Interrupção temporária Data de interrupção (dd/mmm/aaaa): ___/___/___ Data de reinício (dd/mmm/aaaa): ___/___/___ <input type="checkbox"/> Interrupção permanente	Gravidade: <input type="checkbox"/> Ligeiro <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Grave
---	---	--

MEDICAÇÃO CONCOMITANTE (Excluir tratamento para reacção adversa, se necessário utilizar uma folha adicional)

Tratamento	Dose total diária (unidades):	Data(s) do tratamento (dd/mmm/aaaa):		Indicação:	Suspeita*:
		Data de início	Data de fim		
				[] continua	[] Sim [] Não
				[] continua	[] Sim [] Não
				[] continua	[] Sim [] Não
				[] continua	[] Sim [] Não
				[] continua	[] Sim [] Não
				[] continua	[] Sim [] Não

*Há alguma indicação de que a medicação concomitante possa ter contribuído para a RA?

Notificador _____

Data (dd/mmm/aaaa) _____

Assinatura _____

11.3 11.3 Dossier

Dossier para Tratamento Domiciliário com Cerezyme®

Dados Gerais

Doente	Nome:	
	Endereço:	
	Código Postal e Localidade:	
	Telefone:	
Enfermeiro	Nome:	
	Hospital:	
	Telefone:	
Médico Assistente	Nome:	
	Hospital:	
	Endereço:	
	Código Postal e Localidade:	
	Telefone:	
Farmácia	Nome:	
	Endereço:	
	Código Postal e Localidade:	
	Telefone:	
Número Nacional de Emergência	Telefone: 112	

Informações sobre a Administração (a preencher pelo Médico Assistente)

Início da terapêutica com Cerezyme	Data (dd-mmm-aaaa):
Data da 1ª perfusão domiciliária	Data (dd-mmm-aaaa):
Razões para administração domiciliária de Cerezyme	
Por favor indique o apoio de enfermagem que é necessário:	
Regime posológico de Cerezyme (dose, frequência, taxa de perfusão)	

Informação sobre terapêutica de emergência (a ser preenchido pelo Médico Assistente)

Passos a seguir em caso de Reacções Adversas graves à Perfusão:

1. Interromper a perfusão
2. Contactar o número nacional de emergência (**112**)
3. Contactar o Médico Assistente

Dados de Perfusão (a ser preenchido pelo Enfermeiro Domiciliário e/ou pelo doente e/ou pelo familiar)

Data da perfusão	Data (dd-mmm-aaaa):
Estado geral do doente: situações específicas/observações:	
Dose /taxa de perfusão	
Nº de frascos utilizado e nº do lote:	400 U : Lote nº
Duração da Administração	
Velocidade de Administração	
Problemas/Observações (relacionados com a perfusão, ex.: efeitos secundários)	

Data da perfusão	Data (dd-mmm-aaaa):
Estado geral do doente: situações específicas/ observações:	
Dose /taxa de perfusão	
Nº de frascos utilizado e nº de lote:	400 U : lote nº
Duração da Administração	
Velocidade de Administração	

Problemas/Observações (relacionados com a perfusão, ex.: efeitos secundários)	
--	--

Data da perfusão	Data (dd-mmm-aaaa):
Estado geral do doente: situações específicas/ observações:	
Dose /taxa de perfusão	
Nº de frascos utilizado e nº de lote:	400 U : Lote nº
Duração da Administração	
Velocidade de Administração	
Problemas/ Observações (relacionados com a perfusão, ex.: efeitos secundários)	

Data da perfusão	Data (dd-mmm-aaaa):
Estado geral do doente: situações específicas/observações:	
Dose /taxa de perfusão	
Nº de frascos utilizado e nº de lote:	400 U : Lote nº
Duração da Administração	
Velocidade de Administração	
Problemas/ Observações (relacionados com a perfusão, ex.: efeitos secundários)	