



# **VPRIV\***

(alfavelaglicerase)

Shire Farmacêutica Brasil Ltda

Pó liofilizado para reconstituição e diluição para infusão

400 UI

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

---

**VPRIV\***

Alfavelaglicerase

### APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para reconstituição e diluição para infusão: 1 frasco dose única com 400 Unidades (10 mg).

### USO INTRAVENOSO

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS

\*marca depositada

### COMPOSIÇÃO

**Ingrediente ativo:** cada frasco-ampola contém 400U de alfavelaglicerase.

**Excipientes:** sacarose, citrato de sódio diidratado, ácido cítrico monoidratado e polissorbato 20.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

---

### 1. INDICAÇÕES

VPRIV (alfavelaglicerase) injetável é uma enzima hidrolítica lisossomal específica para o glicocerebrosídeo indicada para a terapia de reposição enzimática (TRE) de longo prazo em pacientes pediátricos e adultos portadores da doença de Gaucher tipo 1.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de VPRIV foi avaliada em cinco estudos clínicos no total de 94 pacientes com doença de Gaucher tipo 1: 54 pacientes eram virgens de tratamento com TRE e 40 pacientes mudaram a partir do tratamento com imiglucerase para o tratamento com VPRIV. Os pacientes tinham idade entre 4 e 71 anos no momento do primeiro tratamento com VPRIV. Os estudos I, III e IV foram conduzidos em pacientes que não estavam recebendo terapia específica para doença de Gaucher no momento. O estudo II foi conduzido em pacientes que completaram o estudo I e foram eleitos a continuar o tratamento com VPRIV. O estudo V foi conduzido em pacientes que estavam recebendo tratamento com imiglucerase imediatamente antes do início de VPRIV. Nestes estudos, o VPRIV foi administrado por via intravenosa durante 60 minutos em doses variando de 15 U/kg a 60 U/kg a cada 2 semanas. A terapia domiciliar foi permitida nos estudos II e IV.

#### Estudos do VPRIV como Terapia Inicial

**Estudo I:** estudo aberto, de 9 meses de duração, envolvendo 12 pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) e virgens de tratamento com TRE (não receberam tratamento com TRE por pelo menos 12 meses antes do início do estudo). VPRIV foi inicialmente administrado com doses escalonadas nos 3 primeiros pacientes (15, 30, 60 U/kg) e os 9 pacientes restantes iniciaram o tratamento com 60 U/kg.

Melhoras clinicamente significativas a partir do ponto inicial foram observadas na concentração de hemoglobina

e contagem plaquetária em 3 meses e nos volumes do fígado e baço em 6 e 9 meses, após o início do tratamento com VPRIIV.

Dez pacientes que completaram o estudo I foram incluídos em um estudo de extensão aberto (**Estudo II**). Após no mínimo 12 meses de tratamento contínuo com VPRIIV, todos os pacientes foram qualificados a terem a dose de VPRIIV reduzida de forma gradual de 60 para 30 U/kg, após atingirem pelo menos 2 de 4 metas terapêuticas de TRE do “Ano 1” para doença de Gaucher tipo 1. Os pacientes receberam doses entre 30 e 60 U/kg (dose mediana: 35 U/kg), a cada duas semanas, por até 60 meses (5 anos). Sete dos 10 pacientes receberam terapia domiciliar por pelo menos uma vez durante os 60 meses de tratamento. Atividade clínica mantida continuou a ser demonstrada durante os 5 anos de tratamento, com as melhorias nas concentrações de hemoglobina e contagem plaquetária e redução dos volumes do fígado e baço.

**Estudo III:** estudo randomizado, duplo-cego, de grupos de dose paralelos, multinacional, com 12 meses de duração, envolvendo 25 pacientes com 4 anos de idade ou mais com anemia relacionada à doença de Gaucher e trombocitopenia ou organomegalia. Os pacientes não poderiam ter recebido terapia específica para a doença há pelo menos 30 meses; todos com exceção de um não haviam recebido terapia anteriormente. A idade média foi de 26 anos e 60% eram do sexo masculino. Os pacientes foram randomizados para receberem VPRIIV na dose de 45 U/kg (N=13) ou 60 U/kg (N=12) a cada duas semanas.

No ponto inicial, a concentração média de hemoglobina era de 10,6 g/dL, a contagem média de plaquetas era de  $97 \times 10^9/L$ , o volume hepático médio era de 3,6% do peso corporal (% PC), e o volume médio do baço era de 2,9 % PC. Para todos os estudos, os volumes de fígado e baço foram medidos por RMN. As alterações de parâmetros clínicos após 12 meses de tratamento são mostradas na Tabela 1. A alteração observada em relação ao basal no desfecho primário, concentração de hemoglobina, foi considerada como clinicamente significativa considerando-se a história natural da doença de Gaucher não-tratada.

**Tabela 1: Mudança média desde o período inicial até 12 meses quanto aos parâmetros clínicos em pacientes com a doença de Gaucher tipo 1 iniciando terapia com VPRIIV no Estudo I**

Parâmetros clínicos	Mudança média em relação ao período inicial $\pm$ Erro Padrão da Média	
	Dose de VPRIIV (administrada a cada 2 semanas)	
	45 U/kg N = 13	60 U/kg N = 12
Alteração na Concentração de hemoglobina (g/dl)	$2,4 \pm 0,4^*$	$2,4 \pm 0,3^{**}$
Alteração na Contagem de plaquetas ( $\times 10^9/l$ )	$41 \pm 14^*$	$51 \pm 12^*$

Alteração no Volume do fígado (% peso corporal)	-0,30 ± 0,29	-0,84 ± 0,33
Alteração no Volume do baço (% peso corporal)	-1,9 ± 0,6*	-1,9 ± 0,5*

\*\* Desfecho primário do estudo foi alteração na concentração de hemoglobina no grupo de 60 U/kg,  $p < 0,001$

\*Estatisticamente significativo após o ajuste para a realização de múltiplos testes

**Estudo IV:** estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado com agente ativo (imiglucerase), multinacional, com 9 meses de duração, envolvendo 34 pacientes com 3 anos de idade ou mais. Era necessário que os pacientes tivessem anemia relacionada à doença de Gaucher e trombocitopenia ou organomegalia. Os pacientes não poderiam ter recebido terapia específica para a doença há pelo menos 12 meses. A idade média foi de 30 anos e 53% eram do sexo feminino; o paciente mais jovem que recebeu VPRIV tinha 4 anos de idade. Os pacientes foram randomizados para receber 60 U/kg de VPRIV ( $N=17$ ) ou 60 U/kg de imiglucerase ( $N=17$ ) a cada duas semanas.

No ponto inicial, a média das concentrações de hemoglobina foi de 11,0 g/dl, a contagem média de plaquetas foi de  $171 \times 10^9/l$ , e o volume médio hepático foi de 4,3 % PC. Para os pacientes que não haviam realizado esplenectomia (7 em cada grupo) o volume médio do baço foi de 3,4% PC. Após 9 meses de tratamento, o aumento médio absoluto em relação ao basal na concentração de hemoglobina foi de  $1,6 \text{ g/dL} \pm 0,2$  (DP) para pacientes tratados com VPRIV. A diferença média de tratamento na alteração em relação ao basal em 9 meses [VPRIV – imiglucerase] foi de  $0,1 \text{ g/dL} \pm 0,4$  (DP).

Nos Estudos I e II, o exame dos subgrupos de idade e sexo não identificou nenhuma diferença de resposta à VPRIV entre estes subgrupos. O número de pacientes não-Caucasianos nestes estudos foi muito pequeno para se avaliar adequadamente qualquer diferença de efeitos por raça.

#### **Estudo em pacientes que mudaram a partir do tratamento com imiglucerase para o tratamento com VPRIV**

**Estudo V:** estudo aberto, de braço único, multinacional, com 12 meses de duração, envolvendo 40 pacientes com 9 anos de idade ou mais que haviam sido tratados com imiglucerase em doses entre 15 e 60 U/kg durante o mínimo de 30 meses consecutivos. Era necessário que os pacientes também recebessem uma dose estável quinzenal de imiglucerase por pelo menos 6 meses antes de serem incluídos.

A idade média foi de 36 anos e 55% eram do sexo feminino. A terapia com imiglucerase foi interrompida e o tratamento com VPRIV foi administrado a cada duas semanas no mesmo número de unidades que o da dose anterior de imiglucerase do paciente. O ajuste de dose foi permitido pelos critérios do estudo, se necessário, a fim de manter os parâmetros clínicos. Vinte e cinco dos 40 pacientes receberam terapia domiciliar pelo menos uma vez durante os 12 meses de estudo.

As concentrações de hemoglobina e as contagens de plaquetas permaneceram estáveis em média durante 12 meses de tratamento com VPRIV. Após 12 meses de tratamento com VPRIV a concentração mediana de hemoglobina foi de 13,5 g/dl (intervalo: 10,8; 16,1) vs. o valor basal de 13,8 g/dL (intervalo: 10,4, 16,5), e a

contagem mediana de plaquetas após 12 meses de tratamento com VPRIV foi de  $174 \times 10^9/l$  (intervalo: 24,0; 408,0) vs. o valor basal de  $162 \times 10^9/l$  (intervalo: 29, 399). Nenhum paciente necessitou de ajuste de dose durante o período de tratamento de 12 meses.

## REFERÊNCIAS

1. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic Goals in the Treatment of Gaucher Disease. *J Semin Hematol.* 2004; 41(Suppl 5):4-14.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ingrediente ativo de VPRIV é a alfavelaglicerase que é produzida pela tecnologia de ativação gênica em linhagem de células de fibroblastos humanos. A alfavelaglicerase é uma glicoproteína de 497 aminoácidos com um peso molecular de aproximadamente 63 kDa. A alfavelaglicerase possui a mesma sequência de aminoácidos que a enzima humana natural, a glicocerebrosidase. A alfavelaglicerase contém 5 sítios potenciais de glicosilação ligados ao N; quatro desses sítios estão ocupados por cadeias de glicanos. A alfavelaglicerase é fabricada para conter predominantemente cadeias de glicanos ligadas à manose tipo N. As cadeias de glicanos ligados a manose do tipo N são especificamente reconhecidas e internalizadas via receptor de manose presente na superfície dos macrófagos, as células que acumulam glicocerebrosídeo na doença de Gaucher. A alfavelaglicerase catalisa a hidrólise do glicolipídeo glicocerebrosídeo à glicose e ceramida no lisossomo.

VPRIV é dosado por unidades (U/kg), onde uma unidade (U) de atividade da enzima é definida como a quantidade de enzima necessária para converter um micromol de p-nitrofenila  $\beta$ -D-glicopiranosídeo em p-nitrofenol por minuto a 37°C.

### Mecanismo de ação

A doença de Gaucher é um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações no gene *GBA* que resulta na deficiência da enzima lisossômica beta-glicocerebrosidase. A glicocerebrosidase catalisa a conversão do glicocerebrosídeo esfingolipídico a glicose e ceramida. A deficiência enzimática causa o acúmulo de glicocerebrosídeo primariamente no compartimento lisossomal de macrófagos, originando as células espumosas ou "células de Gaucher". Nesta doença de depósito lisossômico (DDL), as características clínicas refletem o acúmulo das células de Gaucher no fígado, baço, medula óssea, e outros órgãos. O acúmulo de células de Gaucher no fígado e no baço leva à organomegalia. A presença de células de Gaucher na medula óssea e baço leva à anemia clinicamente significativa e à trombocitopenia.

A alfavelaglicerase catalisa a hidrólise do glicocerebrosídeo, reduzindo a quantidade de glicocerebrosídeo acumulado.

### Farmacocinética

Em um estudo multicêntrico conduzido em pacientes pediátricos (N=7, 4 a 17 anos de idade) e adultos (N=15, 19 a 62 anos de idade) com doença de Gaucher tipo 1, as avaliações farmacocinéticas foram realizadas nas semanas 1 e 37 após infusões intravenosas de 60 minutos de VPRIV 60 U/kg a cada duas semanas. As concentrações séricas de alfavelaglicerase declinaram rapidamente com uma meia-vida média de 11 a 12 minutos. O clearance médio de alfavelaglicerase variou de 6,72 a 7,56 mL/min/kg. O volume médio de

distribuição no estado de equilíbrio variou de 82 a 108 mL/kg (8,2% a 10,8% de peso corporal). No entanto, como um ensaio analítico inadequadamente validado foi utilizado nas avaliações, os valores de parâmetros farmacocinéticos exatos e definitivos não estão atualmente disponíveis.

Não se observou nenhum acúmulo ou alteração na farmacocinética da alfavelaglicerase em função do tempo da Semana 1 à Semana 37 após administração múltipla de 60 U/kg a cada duas semanas.

Baseado em dados limitados, não houve nenhuma diferença farmacocinética observável entre pacientes de ambos os sexos neste estudo. O efeito da idade sobre a farmacocinética da alfavelaglicerase foi inconclusivo.

O efeito da formação de anticorpos antifármaco sobre os parâmetros farmacocinéticos da alfavelaglicerase é desconhecido.

## TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA

Carcinogênese, mutagênese e redução da fertilidade: Estudos prolongados em animais para avaliar o potencial carcinogênico ou estudos para avaliar o potencial mutagênico não foram conduzidos com a alfavelaglicerase.

Em um estudo de fertilidade masculina e feminina em ratos, a alfavelaglicerase não causou nenhum efeito adverso significativo sobre os parâmetros de fertilidade masculina e feminina até uma dose máxima de 17 mg/kg/dia (102 mg/m<sup>2</sup>/dia, aproximadamente 1,8 vezes a dose humana recomendada de 60 U/kg/dia baseada na área de superfície corporal).

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade severa à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Reações de hipersensibilidade:** Foram relatadas reações de hipersensibilidade, incluindo sintomas consistentes com anafilaxia, nos pacientes de estudos clínicos e na experiência de pós-comercialização com VPRI [veja Reações Adversas]. Como no caso de qualquer outro produto proteico usado por via intravenosa, as reações de hipersensibilidade são possíveis e, portanto o suporte médico apropriado deve estar prontamente disponível quando VPRI é administrado. No caso de reação grave, devem ser seguidos os atuais padrões clínicos para tratamentos de emergência.

O tratamento com o VPRI deve ser realizado com cuidado em pacientes que apresentaram sintomas de hipersensibilidade ao ingrediente ativo ou excipientes presentes no medicamento ou a outra terapia de reposição enzimática.

**Reações relacionadas à infusão:** As reações relacionadas à infusão foram as reações adversas mais comumente observadas nos pacientes tratados com o VPRI em estudos clínicos. Os sintomas mais comumente observados das reações relacionadas à infusão foram: cefaleia, tontura, hipotensão arterial, hipertensão arterial, náuseas, fadiga/astenia e pirexia. Em pacientes que nunca receberam tratamento, o início das reações ocorreu principalmente durante os primeiros 6 meses de tratamento. Outras reações relacionadas à infusão como desconforto no peito, dispneia e prurido foram reportadas na experiência de pós-comercialização.

O tratamento das reações relacionadas à infusão deve ser baseado na gravidade da reação, por exemplo, com a redução da velocidade de infusão, tratamento com medicações como anti-histamínicos, antitérmicos e/ou corticosteróides, e/ou interrupção e reinício do tratamento com maior tempo de infusão.

O pré-tratamento com anti-histamínicos e/ou corticosteróides pode prevenir reações subsequentes nos casos em que foi necessário o tratamento sintomático. Os pacientes não foram pré-medicados rotineiramente antes da infusão do VPRIV durante os estudos clínicos.

**Gravidez:** Categoria B. Estudos de reprodução com a alfavelaglicerase foram realizados em ratas prenhas em doses intravenosas de até 17 mg/kg/dia (102 mg/m<sup>2</sup>/dia, aproximadamente 1,8 vezes a dose humana recomendada de 60 U/kg/dia ou 1,5 mg/kg/dia ou 55,5 mg/m<sup>2</sup>/dia com base na área de superfície corporal). Estudos de reprodução foram realizados em coelhas prenhas com doses intravenosas de até 20 mg/kg/dia (240 mg/m<sup>2</sup>/dia, aproximadamente 4,3 vezes a dose humana recomendada de 60 U/kg/dia com base na área de superfície corporal). Estes estudos não revelaram nenhuma evidência de comprometimento da fertilidade ou dano ao feto pela alfavelaglicerase.

Um estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal em ratos não mostrou nenhuma evidência de qualquer efeito adverso sobre o desenvolvimento pré- e pós-natal em doses de até 17 mg/kg (102 mg/m<sup>2</sup>/dia, cerca de 1,8 vezes a dose humana recomendada de 60 U/kg/dia com base na área de superfície corporal). No entanto, não foram realizados estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e há dados limitados do uso de VPRIV em mulheres grávidas. Como os estudos de reprodução animal nem sempre são indicativos da resposta humana, VPRIV deve ser utilizado durante a gravidez apenas se nitidamente necessário.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Lactantes:** Não há dados de estudos realizados com lactantes. Não se sabe se VPRIV é excretado no leite humano. Como muitas drogas são excretadas no leite humano, deve-se ter cautela quando VPRIV é administrado a uma lactante.

**Uso pediátrico:** A segurança e eficácia de VPRIV foram estabelecidas em pacientes entre 4 e 17 anos de idade. O uso de VPRIV nesta faixa etária é suportado por evidências de estudos adequados e bem controlados de VPRIV em pacientes adultos e pediátricos [20 de 94 (21%)]. Os perfis de segurança e eficácia foram semelhantes entre os pacientes pediátricos e adultos [veja Reações Adversas e Resultados de Eficácia]. A segurança de VPRIV não foi estabelecida em pacientes pediátricos com menos de 4 anos de idade.

**Uso geriátrico:** Durante estudos clínicos, 4 pacientes com 65 anos ou mais foram tratados com VPRIV. Estudos clínicos de VPRIV não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos de idade ou mais para determinar se respondem de maneira diferente da de indivíduos mais jovens. Outra experiência clínica relatada não identificou diferenças nas respostas entre pacientes idosos e mais jovens. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser selecionada com cuidado, considerando as condições comórbidas.

**Diabéticos:** VPRIV 400 U contém 200 mg de sacarose por frasco.

**Atenção:** Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

VPRIV deve ser armazenado sob refrigeração entre 2 e 8°C. Não congelar. Manter o frasco ao abrigo da luz.

Manter o medicamento em sua embalagem secundária original até o momento do uso.

Prazo de validade:

VPRIV 400 Unidades/frasco é válido por 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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

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

Como VPRIV não contém conservantes, uma vez reconstituído o produto deve ser usado imediatamente. Se não for possível o uso imediato, o produto reconstituído ou diluído pode ser armazenado por até 24 horas entre 2 e 8°C. Não deve ser congelado. Proteger da luz. A infusão deve ser completada dentro de 24 horas após a reconstituição dos frascos.

**Após preparo, manter por no máximo 24 horas entre 2 e 8°C.**

**Aparência:** VPRIV é um pó liofilizado estéril de cor branca a esbranquiçada, que necessita de reconstituição e posterior diluição antes do uso. É fornecido em frascos de vidro embalados individualmente, que são fechados com uma rolha de borracha butílica com revestimento de fluororesina e uma capa de alumínio com uma tampa plástica destacável. Os frascos destinam-se apenas ao uso único.

A solução reconstituída deve estar transparente a ligeiramente opalescente e incolor; não use se a solução apresentar descoloração ou se houver material particulado estranho.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

VPRIV deve ser administrado sob a supervisão de um profissional da saúde.

A administração domiciliar sob a supervisão de um profissional de saúde poderá ser considerada somente para pacientes que receberam pelo menos três infusões e vem tolerando-as bem.

A dose recomendada é de 60 U/kg administrada a cada duas semanas como infusão intravenosa durante 60 minutos.

Os pacientes atualmente em tratamento com imiglucerase para doença de Gaucher tipo 1 podem ser trocados para VPRIV. Recomenda-se que os pacientes previamente tratados com uma dose estável de imiglucerase iniciem o tratamento com VPRIV na mesma dose de quando trocaram de imiglucerase para VPRIV. Os ajustes da dose podem ser realizados com base no alcance e manutenção dos objetivos terapêuticos de cada paciente. Estudos clínicos avaliaram doses entre 15 U/kg e 60 U/kg a cada duas semanas.

### **Instruções de preparação e administração**

**Use técnica asséptica.**

VPRIV é um pó liofilizado que requer reconstituição e diluição, destinado apenas à **infusão intravenosa**.

VPRIV não contém conservantes e os frascos destinam-se a uso único apenas. Descarte qualquer solução não utilizada. VPRIV deve ser preparado da seguinte maneira:

Determine o número de frascos que serão reconstituídos com base no peso do paciente e a dose prescrita. Siga as instruções na **Tabela 2** para reconstituição.

**Tabela 2: Instruções de reconstituição**

Solução	400 U/frasco
Volume de água estéril para injeção, USP, para reconstituição	4,3 ml
Concentração após reconstituição	100 U/ml
Volume retirado	4 ml

Após a reconstituição, misture os frascos suavemente. **NÃO AGITE**. Antes de utilizar a solução reconstituída, inspecione visualmente a solução nos frascos; a solução deve estar transparente a ligeiramente opalescente e incolor; não use se a solução apresentar descoloração ou se houver material particulado estranho. Retire o volume calculado da droga a partir do número apropriado de frascos e dilua o volume total necessário em 100 ml de solução de cloreto de sódio 0,9% apropriado para a administração IV. Misture suavemente. **NÃO AGITE**.

VPRIV deve ser administrado durante um período de 60 minutos. VPRIV não deve ser infundido com outros produtos no mesmo sistema de infusão, pois a compatibilidade na solução com outros produtos não foi avaliada.

**A solução diluída deve ser filtrada através de um filtro de 0,2µm de baixa ligação a proteínas durante a administração.**

Como VPRIV não contém conservantes, uma vez reconstituído o produto deve ser usado imediatamente. Se não for possível o uso imediato, o produto reconstituído ou diluído pode ser armazenado por até 24 horas entre 2 e 8°C. Não deve ser congelado. Proteger da luz. A infusão deve ser completada dentro de 24 horas após a reconstituição dos frascos.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Experiência em estudos clínicos

Os dados descritos abaixo refletem a exposição de 94 pacientes com a doença de Gaucher tipo 1 que receberam o VPRIV nas doses entre 15 U/kg e 60 U/kg a cada duas semanas em 5 estudos clínicos. Cinquenta e quatro pacientes eram virgens de tratamento com TRE e receberam VPRIV por 9 meses e 40 pacientes mudaram o tratamento a partir de imiglucerase para o tratamento com o VPRIV e receberam VPRIV por 12 meses [veja RESULTADOS DE EFICÁCIA]. Os pacientes tinham entre 4 e 71 anos na ocasião do primeiro tratamento com VPRIV e incluíram 46 pacientes do sexo masculino e 48 pacientes do sexo feminino.

As reações adversas mais sérias em pacientes tratados com VPRIV foram reações de hipersensibilidade [veja Precauções e Advertências].

As reações adversas mais comumente relatadas (ocorrendo em  $\geq 10\%$  dos pacientes) consideradas como relacionadas ao VPRIV são mostradas na **Tabela 3**. As reações adversas mais comuns foram as reações relacionadas à infusão.

Como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reação adversa observadas nos estudos clínicos de uma droga não podem ser diretamente comparadas às taxas nos estudos clínicos de outra droga e podem não refletir as taxas observadas na prática.

**Tabela 3: Reações adversas observadas em ≥ 10% dos pacientes com a Doença de Gaucher tipo 1 tratados com VPRI**

<b>Classe de sistemas e órgãos</b>	<b>Termo preferido</b>	<b>Não tratados anteriormente com TRE</b>	<b>Mudou a partir de imiglucerase para VPRI</b>	
		<b>N = 54</b>	<b>N = 40</b>	
<b>Número de pacientes (%)</b>				
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>				
Cefaleia		19 (35,2)	12 (30)	
Tontura		12 (22,2)	3 (7,5)	
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>				
Dor abdominal		10 (18,5)	6 (15)	
Náuseas		3 (5,6)	4 (10,0)	
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do sistema conjuntivo</b>				
Dorsalgia		9 (16,7)	7 (17,5)	
Dor articular (joelho)		8 (14,8)	3 (7,5)	
<b>Infecções e infestações</b>				
Infecção do trato respiratório superior		17 (31,5)	12 (30)	
<b>Investigações</b>				
Tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado		6 (11,1)	2 (5,0)	
<b>Distúrbios gerais e afecções do local de administração</b>				
Reação relacionada à infusão*		28 (51,9)	9 (22,5)	
Pirexia		12 (22,2)	5 (12,5)	
Astenia/Fadiga		7 (13,0)	5 (12,5)	

\*Denota qualquer evento considerado relacionado e ocorrendo dentro de até 24 horas da infusão de VPRI

As reações adversas menos comuns que acometem mais de um paciente (>3% no grupo não tratado anteriormente e >2% nos pacientes que mudaram o tratamento a partir de imiglucerase para o tratamento com VPRI) foram dor óssea, taquicardia, erupção cutânea, urticária, rubor, hipertensão arterial e hipotensão.

### Pacientes Pediátricos

Todas as reações adversas a VPRI em adultos são consideradas relevantes para pacientes pediátricos (4 a 17 anos de idade). As reações adversas mais comumente observadas em pacientes pediátricos em comparação com pacientes adultos incluem (diferença >10%): infecção do trato respiratório superior, erupção cutânea, TTPa prolongado, e pirexia.

### Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. Em estudos clínicos, 1 em 54 pacientes virgens de tratamento tratados com VPRI desenvolveu anticorpos da classe IgG contra o VPRI. Neste paciente, os anticorpos foram determinados como neutralizantes em um ensaio *in vitro*. Não foram

relatadas reações relacionadas à infusão neste paciente. Não se sabe se a presença de anticorpos IgG contra VPRIV está associada ao maior risco de reações à infusão. Os pacientes com resposta imune a outras terapias de reposição enzimática que estejam mudando para VPRIV devem continuar sendo monitorados quanto a anticorpos.

Os resultados do ensaio de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a metodologia do ensaio, o manuseio de amostra, momento da coleta da amostra, uso concomitante de medicações e doença subjacente. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra o VPRIV com a incidência de anticorpos contra outros produtos pode ser errônea.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.** Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## 10. SUPERDOSE

Não há experiência com a superdose de VPRIV.

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

## III - DIZERES LEGAIS

---

**Registro MS – 1.6979.0005**

**Responsável técnico – Carla C. G. Chimikus Mugarte – CRF-SP 19.302**

Fabricado por:

Shire Human Genetic Therapies Inc.  
205 Alewife Brook Parkway  
Cambridge, MA  
Estados Unidos

ou por:

Shire Human Genetic Therapies Inc.  
400 Shire Way  
Lexington, MA  
Estados Unidos

Preenchido por:

Cangene bioPharma, Inc  
1111 South Paca Street  
Baltimore, MD  
Estados Unidos

Embalado por:

Eminent Services Corporation  
7495 New Technology Way  
Frederick, MD

ou por:

Shire Human Genetic Therapies Inc.  
200 Riverpark Drive  
North Reading, MA

Estados Unidos

ou por:

Inpac i Lund AB  
Aldermansgåatan 2  
S-221 00 Lund  
Suécia

Estados Unidos

ou por:

DHL Supply Chain BV  
Bijsterhuizen 11-27  
6546 AR Nimegue  
Holanda

Consulte a embalagem externa para confirmar o local de embalagem.

Registrado e Importado por:

Shire Farmacêutica Brasil Ltda.  
Av. das Nações Unidas, 14.171 – 5º andar  
São Paulo – SP – CEP 04794-000  
CNPJ: 07.898.671/0001-60  
Indústria Brasileira

SAC: 0800 773 8880

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (16/12/2014)**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/12/2014		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	16/12/2014		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	16/12/2014	- Advertências e precauções	VPS	400 UI
13/11/2013	0956418/13-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	13/11/2013	0956418/13-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	13/11/2013	VP - O que devo saber antes de usar o medicamento? VPS - Advertências e precauções	VP/VPS	400 UI
23/07/2013	0598147/13-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/07/2013	0598147/13-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/07/2013	- Dizeres legais	VP/VPS	400 UI
02/05/2013	0343083/13-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	02/05/2013	0343083/13-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	02/05/2013	N/A	VP/VPS	400 UI