VPRIV®

alfavelaglicerase

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável contendo 400 U de alfavelaglicerase. Embalagem com 1 frasco-ampola com pó liofilizado.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola com pó liofilizado contém 400 U de alfavelaglicerase.

Excipientes: sacarose, citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico monoidratado e polissorbato 20.

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 (025): estudo aberto, de 9 meses de duração, envolvendo 12 pacientes adultos (≥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 VPRIV.

Estudo II (025Ext): Dez pacientes que completaram o estudo I foram incluídos em um estudo de extensão aberto (**Estudo II**), dos quais 8 completaram o estudo. Após no mínimo 12 meses de tratamento contínuo com VPRIV, todos os pacientes foram qualificados a terem a dose de VPRIV 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 84 meses (7 anos). Sete dos 10 pacientes receberam terapia domiciliar por pelo menos uma vez. Atividade clínica mantida continuou a ser demonstrada durante o tratamento, com as melhoras nas concentrações de hemoglobina e contagem plaquetária e redução dos volumes do fígado e baço.

Após 57 meses, os 8 pacientes alcançaram redução de pelo menos 2 pontos no escore de infiltração da Medula Óssea (IMO ou BMB) da coluna vertebral lombar, avaliado por Ressonância Magnética (RM ou MRI). Melhora na média dos valores basais do índice-Z da Densidade Mineral Óssea (DMO ou BMD) da coluna lombar e colo do fêmur foi observada

no mês 24 (0,4; 95% IC - 0,1 a 0,7) e no mês 33 (0,4; 95% IC - 0,2 a 0,6), respectivamente. Depois de 7 anos de tratamento o aumento médio nos valores basais para o índice-Z foi de 0,7 (95% IC - 0,4 a 1,0) para a coluna lombar e 0,5 (95% IC- 0,2 a 0,7) para o colo do fêmur. Nenhum paciente foi classificado como mais severo em comparação aos valores basais, pelos critérios da OMS para Densidade Óssea.

Estudo III (032): 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 VPRIV 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 x 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 VPRIV no Estudo III

Parâmetros clínicos	**Mudança média em relação ao período inicial ± Erro Padrão da Média**	
	Dose de VPRIV (administrada a cada 2 semanas)	
	45 U/kg **N = 13**	**60 U/kg** **N = 12**
Alteração na Concentração de hemoglobina (g/dL)	2,4 ± 0,4*	2,4 ± 0,3**
Alteração na Contagem de plaquetas (x 10^9/L)	41 ± 14*	51 ± 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 (039): 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 x 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 g/dL ± 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 g/dL ± 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 (034): 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 x 10^9/L (intervalo: 24,0; 408,0) vs. o valor basal de 162 x 10^9/L (intervalo: 29, 399). Nenhum paciente necessitou de ajuste de dose durante o período de tratamento de 12 meses.

Estudo VI (058): estudo aberto de segurança clínica em 211 pacientes, incluindo 205 previamente tratados com imiglucerase, 6 sem tratamento prévio e 57 com 65 anos ou mais (56/57 trocaram de imiglucerase para VPRIV). Pacientes que trocaram de tratamento para VPRIV receberam infusões a cada duas semanas no mesmo número de unidades que o da dose anterior de imiglucerase, dentro do intervalo de 15 a 60 U/kg. Pacientes que recebiam doses <15 U/kg de imiglucerase passaram a receber 15 U/kg de VPRIV.

Pacientes previamente tratados com imiglucerase receberam uma média de 8 infusões de VPRIV com duração de tratamento de 15,1 semanas em média. O perfil de segurança nesses pacientes foi similar aquele observado em outros estudos clínicos. Apenas 1 dos 163 pacientes desenvolveu anticorpos anti-alfavelaglicerase durante o estudo.

A concentração média de hemoglobina e contagem média de plaquetas dos pacientes previamente tratados com imiglucerase foram mantidas durante o estudo, permanecendo dentro dos intervalos de referência.

Estudo VII (044): Noventa e cinco pacientes (73 adultos e 22 crianças) que participaram dos estudos III, IV e V foram incluídos no estudo de extensão aberto e tratados com VPRIV. Cinquenta e sete eram virgens de tratamento. Todos receberam pelo menos 2 anos de TRE e foram acompanhados durante uma média de 4,5 anos (mín. 2,3 anos, máx. 5,8 anos).

Neste estudo, a concentração de hemoglobina, contagem de plaquetas, volumes do fígado e baço foram avaliados em pacientes virgens de tratamento após 24 meses de terapia. Os resultados são apresentados na **Tabela 2**.

Tabela 2: Resultados em 24 meses – Alterações em relação ao início do estudo

Parâmetros Clínicos	**Grupo geral VPRIV (N=39) - Alteração média em relação ao início do estudo (95% IC)**	**Pacientes tratados com imiglucerase por 9 meses e depois com VPRIV por 15 meses (N=16) - Alteração média em relação ao início do estudo (95% IC)**	**Pacientes que mudaram do tratamento a longo prazo com imiglucerase para VPRIV (N=38) - Alteração média em relação ao início do estudo (95% IC)**
Alteração na concentração de hemoglobina (g/dL)	2,75 (2,28 a 3,22)	2,00 (1,25 a 2,75)	-0,05 (-0,34 a 0,25)
Alteração na contagem de	87,85	160,94	9,03

plaquetas (x 10^9/L)	(72,69 a 103,00)	(117,22 a 204,66)	(-2,60 a 20,66)
Volume do fígado normalizado* (% peso corporal)	-1,21 (-1,50 a -0,91)	-1,69 (-2,16 a -1,21)	-0,03 (-0,10 a 0,05)
Volume do baço normalizado* (% peso corporal)§	-2,66 (-3,50 a -1,82)	-3,63 (-7,25 a - 0,02)	-0,11 (-0,19 a -0,03)

§ Excluídos pacientes submetidos a esplenectomia. N=30, 6 e 34 para os 3 grupos acima.

* Os volumes do fígado e baço são considerados normais baseado na porcentagem de peso corporal. Um baço normal é definido com 0,2% do peso corporal; um fígado normal é considerado com 2,5% do peso corporal.

Nota: Imputação foi aplicada em dados faltantes intermitentes.

Neste estudo, a Densidade Mineral Óssea (DMO) foi avaliada usando Absorciometria com Raios-x de Dupla Energia (Densitometria ou DEXA) da coluna lombar e colo do fêmur. Entre os 31 pacientes adultos virgens de tratamento que receberam VPRIV, o Índice-Z na DMO da coluna lombar no início do estudo era -1,82 (95% IC:

-2,21 a -1,43) e aumentou para 0,62 (95% IC: 0,39 a 0,84) após 24 meses de tratamento com VPRIV. Resultados semelhantes foram observados em pacientes virgens de tratamento que receberam imiglucerase por 9 meses, seguido de VPRIV por 15 meses. Em pacientes que trocaram o tratamento a longo prazo com imiglucerase para VPRIV, a DMO da coluna lombar foi mantida nos 24 meses. Em contraste, nenhuma alteração significativa foi observada na DMO do colo do fêmur.

Em crianças, aumentos na média do escore-Z para estatura foram observados ao longo de 60 meses na população geral virgem de tratamento, sugerindo um efeito benéfico de VPRIV no crescimento linear. Efeitos similares foram observados por 48 meses em crianças que receberam 9 meses de imiglucerase seguidos de VPRIV. Crianças que trocaram o tratamento de longo prazo com imiglucerase para VPRIV, no estudo V, tiveram maiores escore-Z para estatura no período inicial e suas médias de altura em pontuação Z permaneceram estáveis ao longo do tempo.

Estes efeitos na hemoglobina, contagem de plaquetas, volume de órgãos, Densidade Mineral Óssea e estatura foram mantidas até o final do estudo.

Estudo VIII (402): O estudo 402 foi um estudo de Fase IV, aberto, de braço único, que avaliou o efeito de VPRIV na doença óssea em 21 indivíduos adultos virgens de tratamento com doença de Gaucher tipo 1. A análise de eficácia primária foi conduzida em 16 indivíduos que completaram 24 meses de tratamento com VPRIV com a mediana de idade de 46 anos no início do estudo e uma média basal de Z-score (DP) de DMO de -1,93 (0,876).

Neste estudo, o desfecho primário de eficácia foi a mudança da linha de base para 24 meses na DMO EL Z- escore, medido pelo método DXA. Foi observada uma tendência positiva para o desfecho primário de eficácia (alteração na linha de base no Z-escore de DMO da EL (espinha lombar) para média de 24 meses (DP) 0,17 (0,394), IC 95% -0,04, 0,38); mas o efeito não foi estatisticamente significativo (valor-p 0,1077). Nenhum efeito relevante do VPRIV na DMO EL Z-escore foi observado após 1 ano de tratamento.

Os desfechos secundários [população ITT: CO (casos observados)], conforme visto na **Tabela 3** abaixo, estavam alinhados com os estudos anteriores.

Tabela 3: Desfechos secundários no estudo SHP-GCB-402 – Média basal (DP), alteração média de linha de base até o mês 24, IC 95%

Parâmetros clínicos	**Média basal (DP)**	**Alteração média desde o início até mês 24 [IC 95%]**
Sobrecarga da medula óssea (BMB) escore (n=13)	7,8 (2,61)	-3,0 [-4,4; -1,6]
Concentração de hemoglobina (g/dL) (n=18)	13,1 (1,30)	0,90 [0,29; 1,51]

Contagem de plaquetas (x 10^9/L) (n=16)	135,3 (47,94)	69,16 [40,67; 97,64]
Volume hepático normalizado (%PC) (n=15)	2,8 (0,59)	-0,45 [-0,67; -0,22]
Volume normalizado do baço (%PC) (n=15)	1,0 (0,86)	-0,56 [-0,97; -0,15]
IC = intervalo de confiança; DP = desvio padrão		

O perfil de segurança também foi consistente com os dados de estudos anteriores; nenhum novo sinal de segurança foi observado.

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 ß-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, como ossos e pulmões. O acúmulo de células de Gaucher no fígado e no baço leva à organomegalia. O envolvimento ósseo resulta em anomalias e deformidades esqueléticas, assim como crises de dor óssea. 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^2/dia, aproximadamente 1,8 vezes a dose humana recomendada de 60 U/kg/dia baseada na área de superfície corporal).

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 4 anos.

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 VPRIV [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 VPRIV é administrado. No caso de reação grave, devem ser seguidos os atuais padrões clínicos para tratamentos de emergência.

O tratamento com o VPRIV 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 VPRIV em estudos clínicos. A maioria das reações relacionadas a infusões foram moderadas. Os sintomas mais comumente observados das reações relacionadas à infusão foram: cefaleia, tontura, hipotensão arterial, hipertensão arterial, náuseas, fadiga/astenia e pirexia/aumento da temperatura corporal. Em pacientes que nunca receberam tratamento, o início das reações ocorreu principalmente durante os primeiros 6 meses de tratamento com VPRIV. Outras reações relacionadas à infusão como desconforto no peito, dispneia, prurido e vômito 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 corticosteroides, e/ou interrupção e reinício do tratamento com maior tempo de infusão.

O pré-tratamento com anti-histamínicos e/ou corticosteroides 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 prenhes em doses intravenosas de até 17 mg/kg/dia (102 mg/m^2/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^2/dia com base na área de superfície corporal). Estudos de reprodução foram realizados em coelhas prenhes com doses intravenosas de até 20 mg/kg/dia (240 mg/m^2/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/m2/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 informação suficiente sobre a excreção de alfavelaglicerase ou seus metabólitos no leite humano.

Como muitas drogas são excretadas no leite humano, deve-se ter cautela quando VPRIV é administrado a uma lactante.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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]. Os estudos permitiram a inclusão de pacientes de 2 anos ou mais e espera-se que os perfis de segurança e eficácia sejam semelhantes abaixo dos 2 anos de idade. Entretanto, não há dados disponíveis para crianças com idade inferior a 4 anos. O efeito sobre a estatura foi avaliado no estudo 044. 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 contêm 200 mg de sacarose por frasco.

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

Este medicamento contém 12,15 mg de sódio/frasco, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (2°C e 8°C). Não congelar. Proteger da luz. Manter nesta embalagem até o final do uso. Manter na embalagem original para proteger da luz. Prazo de validade: VPRIV, pó liofilizado, tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

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°C 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°C 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-ampola 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 de 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 na dose prescrita. Siga as instruções na **Tabela 3** para reconstituição.

Tabela 3: Instruções de reconstituição

Solução	**400 U/frasco**
Volume de água para injetáveis, 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 0,2 µm 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°C 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

As reações adversas estão listadas na **Tabela 4**. A informação é apresentada por classe de sistema de órgãos e frequência (muito comum ≥10%; comum ≥1% e <10%; incomum ≥1/1000 e <1/100). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados pelo termo preferido em ordem decrescente de gravidade. As reações adversas derivadas de relatos pós-comercialização que não sejam ensaios clínicos intervencionistas estão descritas em itálico.

Tabela 4: Reações adversas associadas ao VPRIV em pacientes com a Doença de Gaucher tipo 1

O texto em itálico indica evento pós-comercialização. As frequências foram determinadas a partir de casos observados em estudos clínicos.

Classe de sistemas e órgãos	**Frequência**	**Reação Adversa**
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia, tontura
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Dor abdominal, dor no abdômen superior
	Comum	Náusea

	Incomum	*Vômito*
Distúrbios musculoesqueléticos e do sistema conjuntivo	Muito comum	Dor no osso, artralgia, dorsalgia
Investigações	Comum	Tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado, anticorpo neutralizante positivo§
Distúrbios gerais e afecções do local de administração	Muito comum	Reação relacionada à infusão**, astenia/fadiga, pirexia/temperatura corporal elevada
	Comum	*Desconforto no peito*
Distúrbios vasculares	Comum	Vermelhidão§, hipertensão, hipotensão
Distúrbios cardíacos	Comum	Taquicardia
Distúrbios do sistema respiratório, torácico e mediastinal	Comum	*Dispneia*
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	Comum	Erupção cutânea (rash), urticária
	Comum	*Prurido*
Distúrbios do sistema imune	Comum	Reações de hipersensibilidade (incluindo dermatite alérgica e reação anafilática/anafilactoide)

§ Veja sobre Imunogenicidade

**Reações ocorrendo dentro de até 24 horas após o início da infusão

Vômito

Em alguns casos o vômito pode ser grave (relato de experiência pós-comercialização).

Reações adversas comuns observadas 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 (54) pacientes eram virgens de tratamento com TRE e 40 pacientes mudaram o tratamento de imiglucerase para o tratamento com o VPRIV. 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 graves em pacientes em estudos clínicos tratados com VPRIV foram reações de hipersensibilidade [veja Advertências e Precauções]. As reações adversas mais comumente relatadas (ocorrendo em ≥10% dos pacientes) consideradas como relacionadas ao VPRIV são mostradas na **Tabela 5**. As reações adversas mais comuns foram as reações relacionadas à infusão. A única reação adversa que levou à interrupção do VPRIV foi uma reação relacionada à infusão.

Tabela 5: Reações adversas observadas em ≥ 10% dos pacientes com a Doença de Gaucher tipo 1 tratados com VPRIV durante os estudos clínicos

Classe de sistemas e órgãos	**Não tratados anteriormente com TRE** **N = 54**	**Mudou a partir de imiglucerase para VPRIV** **N = 40**

Termo preferido	**Número de pacientes (%)**	
Distúrbios do sistema nervoso		
Cefaleia	19 (35,2)	12 (30)
Tontura	12 (22,2)	3 (7,5)
Distúrbios gastrointestinais		
Dor abdominal/ dor no abdômen superior	10 (18,5)	6 (15)
Náuseas	3 (5,6)	4 (10,0)
Distúrbios musculoesqueléticos e do sistema conjuntivo		
Dor óssea	13 (24,1)	1 (2,5)
Dor articular (joelho)	12 (22,2)	9 (22,5)
Dorsalgia	9 (16,7)	7 (17,5)
Infecções e infestações		
Infecção do trato respiratório superior	17 (31,5)	12 (30)
Investigações		
Tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado	6 (11,1)	2 (5,0)
Distúrbios gerais e afecções do local de administração		
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)

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

Pacientes Pediátricos

Todas as reações adversas a VPRIV 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

Nos estudos para solicitação do registro, 1 em 94 pacientes tratados com VPRIV desenvolveu anticorpos da classe IgG contra alfavelaglicerase. Neste único evento, os anticorpos foram determinados como neutralizantes em um ensaio *in vitro*. Não foram relatadas reações relacionadas à infusão neste paciente. Um outro paciente desenvolveu anticorpos da classe IgG anti-alfavelaglicerase que foi reportado como tendo atividade neutralizante durante o estudo de extensão (estudo 044). Não foram reportados eventos adversos considerados relacionados a alfavelaglicerase neste paciente. Não se sabe se a presença de anticorpos IgG contra alfavelaglicerase está associada ao maior risco de reações à infusão. Nenhum paciente desenvolveu anticorpos IgE contra alfavelaglicerase.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Há informação limitada disponível sobre a superdose com alfavelaglicerase. Entretanto, em caso de superdose acidental ou intencional, os pacientes devem ser cuidadosamente observados e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. Não há antídoto disponível.

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

Registro - 1.2627.0013

Importado e Registrado por:
Takeda Farmacêutica Brasil Ltda.
CNPJ 11.635.171/0001-03
Itapevi, Brasil

Produzido por:
Bora Pharmaceuticals Injectables, Inc.
Baltimore, Estados Unidos da América

Ou

Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG
Ravensburg, Alemanha

Vide cartucho para confirmar o local de fabricação do produto.

Importado e Registrado por:
Takeda Farmacêutica Brasil Ltda.
CNPJ 11.635.171/0001-03
Itapevi, Brasil

SAC 0800-7710345

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO

VPR_0524_0426_VPS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/04/2026.

VPRIV®

alfavelaglicerase

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável contendo 400 U de alfavelaglicerase. Embalagem com 1 frasco-ampola com pó liofilizado.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola com pó liofilizado contém 400 U de alfavelaglicerase.

Excipientes: sacarose, citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico monoidratado e polissorbato 20.

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 (025): estudo aberto, de 9 meses de duração, envolvendo 12 pacientes adultos (≥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 VPRIV.

Estudo II (025Ext): Dez pacientes que completaram o estudo I foram incluídos em um estudo de extensão aberto (**Estudo II**), dos quais 8 completaram o estudo. Após no mínimo 12 meses de tratamento contínuo com VPRIV, todos os pacientes foram qualificados a terem a dose de VPRIV 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 84 meses (7 anos). Sete dos 10 pacientes receberam terapia domiciliar por pelo menos uma vez. Atividade clínica mantida continuou a ser demonstrada durante o tratamento, com as melhoras nas concentrações de hemoglobina e contagem plaquetária e redução dos volumes do fígado e baço.

Após 57 meses, os 8 pacientes alcançaram redução de pelo menos 2 pontos no escore de infiltração da Medula Óssea (IMO ou BMB) da coluna vertebral lombar, avaliado por Ressonância Magnética (RM ou MRI). Melhora na média dos valores basais do índice-Z da Densidade Mineral Óssea (DMO ou BMD) da coluna lombar e colo do fêmur foi observada

no mês 24 (0,4; 95% IC - 0,1 a 0,7) e no mês 33 (0,4; 95% IC - 0,2 a 0,6), respectivamente. Depois de 7 anos de tratamento o aumento médio nos valores basais para o índice-Z foi de 0,7 (95% IC - 0,4 a 1,0) para a coluna lombar e 0,5 (95% IC- 0,2 a 0,7) para o colo do fêmur. Nenhum paciente foi classificado como mais severo em comparação aos valores basais, pelos critérios da OMS para Densidade Óssea.

Estudo III (032): 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 VPRIV 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 x 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 VPRIV no Estudo III

Parâmetros clínicos	**Mudança média em relação ao período inicial ± Erro Padrão da Média**	
	Dose de VPRIV (administrada a cada 2 semanas)	
	45 U/kg **N = 13**	**60 U/kg** **N = 12**
Alteração na Concentração de hemoglobina (g/dL)	2,4 ± 0,4*	2,4 ± 0,3**
Alteração na Contagem de plaquetas (x 10^9/L)	41 ± 14*	51 ± 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 (039): 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 x 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 g/dL ± 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 g/dL ± 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 (034): 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 x 10^9/L (intervalo: 24,0; 408,0) vs. o valor basal de 162 x 10^9/L (intervalo: 29, 399). Nenhum paciente necessitou de ajuste de dose durante o período de tratamento de 12 meses.

Estudo VI (058): estudo aberto de segurança clínica em 211 pacientes, incluindo 205 previamente tratados com imiglucerase, 6 sem tratamento prévio e 57 com 65 anos ou mais (56/57 trocaram de imiglucerase para VPRIV). Pacientes que trocaram de tratamento para VPRIV receberam infusões a cada duas semanas no mesmo número de unidades que o da dose anterior de imiglucerase, dentro do intervalo de 15 a 60 U/kg. Pacientes que recebiam doses <15 U/kg de imiglucerase passaram a receber 15 U/kg de VPRIV.

Pacientes previamente tratados com imiglucerase receberam uma média de 8 infusões de VPRIV com duração de tratamento de 15,1 semanas em média. O perfil de segurança nesses pacientes foi similar aquele observado em outros estudos clínicos. Apenas 1 dos 163 pacientes desenvolveu anticorpos anti-alfavelaglicerase durante o estudo.

A concentração média de hemoglobina e contagem média de plaquetas dos pacientes previamente tratados com imiglucerase foram mantidas durante o estudo, permanecendo dentro dos intervalos de referência.

Estudo VII (044): Noventa e cinco pacientes (73 adultos e 22 crianças) que participaram dos estudos III, IV e V foram incluídos no estudo de extensão aberto e tratados com VPRIV. Cinquenta e sete eram virgens de tratamento. Todos receberam pelo menos 2 anos de TRE e foram acompanhados durante uma média de 4,5 anos (mín. 2,3 anos, máx. 5,8 anos).

Neste estudo, a concentração de hemoglobina, contagem de plaquetas, volumes do fígado e baço foram avaliados em pacientes virgens de tratamento após 24 meses de terapia. Os resultados são apresentados na **Tabela 2**.

Tabela 2: Resultados em 24 meses – Alterações em relação ao início do estudo

Parâmetros Clínicos	**Grupo geral VPRIV (N=39) - Alteração média em relação ao início do estudo (95% IC)**	**Pacientes tratados com imiglucerase por 9 meses e depois com VPRIV por 15 meses (N=16) - Alteração média em relação ao início do estudo (95% IC)**	**Pacientes que mudaram do tratamento a longo prazo com imiglucerase para VPRIV (N=38) - Alteração média em relação ao início do estudo (95% IC)**
Alteração na concentração de hemoglobina (g/dL)	2,75 (2,28 a 3,22)	2,00 (1,25 a 2,75)	-0,05 (-0,34 a 0,25)
Alteração na contagem de	87,85	160,94	9,03

plaquetas (x 10^9/L)	(72,69 a 103,00)	(117,22 a 204,66)	(-2,60 a 20,66)
Volume do fígado normalizado* (% peso corporal)	-1,21 (-1,50 a -0,91)	-1,69 (-2,16 a -1,21)	-0,03 (-0,10 a 0,05)
Volume do baço normalizado* (% peso corporal)§	-2,66 (-3,50 a -1,82)	-3,63 (-7,25 a - 0,02)	-0,11 (-0,19 a -0,03)

§ Excluídos pacientes submetidos a esplenectomia. N=30, 6 e 34 para os 3 grupos acima.

* Os volumes do fígado e baço são considerados normais baseado na porcentagem de peso corporal. Um baço normal é definido com 0,2% do peso corporal; um fígado normal é considerado com 2,5% do peso corporal.

Nota: Imputação foi aplicada em dados faltantes intermitentes.

Neste estudo, a Densidade Mineral Óssea (DMO) foi avaliada usando Absorciometria com Raios-x de Dupla Energia (Densitometria ou DEXA) da coluna lombar e colo do fêmur. Entre os 31 pacientes adultos virgens de tratamento que receberam VPRIV, o Índice-Z na DMO da coluna lombar no início do estudo era -1,82 (95% IC:

-2,21 a -1,43) e aumentou para 0,62 (95% IC: 0,39 a 0,84) após 24 meses de tratamento com VPRIV. Resultados semelhantes foram observados em pacientes virgens de tratamento que receberam imiglucerase por 9 meses, seguido de VPRIV por 15 meses. Em pacientes que trocaram o tratamento a longo prazo com imiglucerase para VPRIV, a DMO da coluna lombar foi mantida nos 24 meses. Em contraste, nenhuma alteração significativa foi observada na DMO do colo do fêmur.

Em crianças, aumentos na média do escore-Z para estatura foram observados ao longo de 60 meses na população geral virgem de tratamento, sugerindo um efeito benéfico de VPRIV no crescimento linear. Efeitos similares foram observados por 48 meses em crianças que receberam 9 meses de imiglucerase seguidos de VPRIV. Crianças que trocaram o tratamento de longo prazo com imiglucerase para VPRIV, no estudo V, tiveram maiores escore-Z para estatura no período inicial e suas médias de altura em pontuação Z permaneceram estáveis ao longo do tempo.

Estes efeitos na hemoglobina, contagem de plaquetas, volume de órgãos, Densidade Mineral Óssea e estatura foram mantidas até o final do estudo.

Estudo VIII (402): O estudo 402 foi um estudo de Fase IV, aberto, de braço único, que avaliou o efeito de VPRIV na doença óssea em 21 indivíduos adultos virgens de tratamento com doença de Gaucher tipo 1. A análise de eficácia primária foi conduzida em 16 indivíduos que completaram 24 meses de tratamento com VPRIV com a mediana de idade de 46 anos no início do estudo e uma média basal de Z-score (DP) de DMO de -1,93 (0,876).

Neste estudo, o desfecho primário de eficácia foi a mudança da linha de base para 24 meses na DMO EL Z- escore, medido pelo método DXA. Foi observada uma tendência positiva para o desfecho primário de eficácia (alteração na linha de base no Z-escore de DMO da EL (espinha lombar) para média de 24 meses (DP) 0,17 (0,394), IC 95% -0,04, 0,38); mas o efeito não foi estatisticamente significativo (valor-p 0,1077). Nenhum efeito relevante do VPRIV na DMO EL Z-escore foi observado após 1 ano de tratamento.

Os desfechos secundários [população ITT: CO (casos observados)], conforme visto na **Tabela 3** abaixo, estavam alinhados com os estudos anteriores.

Tabela 3: Desfechos secundários no estudo SHP-GCB-402 – Média basal (DP), alteração média de linha de base até o mês 24, IC 95%

Parâmetros clínicos	**Média basal (DP)**	**Alteração média desde o início até mês 24 [IC 95%]**
Sobrecarga da medula óssea (BMB) escore (n=13)	7,8 (2,61)	-3,0 [-4,4; -1,6]
Concentração de hemoglobina (g/dL) (n=18)	13,1 (1,30)	0,90 [0,29; 1,51]

Contagem de plaquetas (x 10^9/L) (n=16)	135,3 (47,94)	69,16 [40,67; 97,64]
Volume hepático normalizado (%PC) (n=15)	2,8 (0,59)	-0,45 [-0,67; -0,22]
Volume normalizado do baço (%PC) (n=15)	1,0 (0,86)	-0,56 [-0,97; -0,15]
IC = intervalo de confiança; DP = desvio padrão		

O perfil de segurança também foi consistente com os dados de estudos anteriores; nenhum novo sinal de segurança foi observado.

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 ß-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, como ossos e pulmões. O acúmulo de células de Gaucher no fígado e no baço leva à organomegalia. O envolvimento ósseo resulta em anomalias e deformidades esqueléticas, assim como crises de dor óssea. 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^2/dia, aproximadamente 1,8 vezes a dose humana recomendada de 60 U/kg/dia baseada na área de superfície corporal).

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 4 anos.

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 VPRIV [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 VPRIV é administrado. No caso de reação grave, devem ser seguidos os atuais padrões clínicos para tratamentos de emergência.

O tratamento com o VPRIV 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 VPRIV em estudos clínicos. A maioria das reações relacionadas a infusões foram moderadas. Os sintomas mais comumente observados das reações relacionadas à infusão foram: cefaleia, tontura, hipotensão arterial, hipertensão arterial, náuseas, fadiga/astenia e pirexia/aumento da temperatura corporal. Em pacientes que nunca receberam tratamento, o início das reações ocorreu principalmente durante os primeiros 6 meses de tratamento com VPRIV. Outras reações relacionadas à infusão como desconforto no peito, dispneia, prurido e vômito 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 corticosteroides, e/ou interrupção e reinício do tratamento com maior tempo de infusão.

O pré-tratamento com anti-histamínicos e/ou corticosteroides 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 prenhes em doses intravenosas de até 17 mg/kg/dia (102 mg/m^2/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^2/dia com base na área de superfície corporal). Estudos de reprodução foram realizados em coelhas prenhes com doses intravenosas de até 20 mg/kg/dia (240 mg/m^2/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/m2/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 informação suficiente sobre a excreção de alfavelaglicerase ou seus metabólitos no leite humano.

Como muitas drogas são excretadas no leite humano, deve-se ter cautela quando VPRIV é administrado a uma lactante.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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]. Os estudos permitiram a inclusão de pacientes de 2 anos ou mais e espera-se que os perfis de segurança e eficácia sejam semelhantes abaixo dos 2 anos de idade. Entretanto, não há dados disponíveis para crianças com idade inferior a 4 anos. O efeito sobre a estatura foi avaliado no estudo 044. 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 contêm 200 mg de sacarose por frasco.

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

Este medicamento contém 12,15 mg de sódio/frasco, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (2°C e 8°C). Não congelar. Proteger da luz. Manter nesta embalagem até o final do uso. Manter na embalagem original para proteger da luz. Prazo de validade: VPRIV, pó liofilizado, tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

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°C 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°C 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-ampola 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 de 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 na dose prescrita. Siga as instruções na **Tabela 3** para reconstituição.

Tabela 3: Instruções de reconstituição

Solução	**400 U/frasco**
Volume de água para injetáveis, 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 0,2 µm 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°C 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

As reações adversas estão listadas na **Tabela 4**. A informação é apresentada por classe de sistema de órgãos e frequência (muito comum ≥10%; comum ≥1% e <10%; incomum ≥1/1000 e <1/100). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados pelo termo preferido em ordem decrescente de gravidade. As reações adversas derivadas de relatos pós-comercialização que não sejam ensaios clínicos intervencionistas estão descritas em itálico.

Tabela 4: Reações adversas associadas ao VPRIV em pacientes com a Doença de Gaucher tipo 1

O texto em itálico indica evento pós-comercialização. As frequências foram determinadas a partir de casos observados em estudos clínicos.

Classe de sistemas e órgãos	**Frequência**	**Reação Adversa**
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia, tontura
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Dor abdominal, dor no abdômen superior
	Comum	Náusea

	Incomum	*Vômito*
Distúrbios musculoesqueléticos e do sistema conjuntivo	Muito comum	Dor no osso, artralgia, dorsalgia
Investigações	Comum	Tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado, anticorpo neutralizante positivo§
Distúrbios gerais e afecções do local de administração	Muito comum	Reação relacionada à infusão**, astenia/fadiga, pirexia/temperatura corporal elevada
	Comum	*Desconforto no peito*
Distúrbios vasculares	Comum	Vermelhidão§, hipertensão, hipotensão
Distúrbios cardíacos	Comum	Taquicardia
Distúrbios do sistema respiratório, torácico e mediastinal	Comum	*Dispneia*
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	Comum	Erupção cutânea (rash), urticária
	Comum	*Prurido*
Distúrbios do sistema imune	Comum	Reações de hipersensibilidade (incluindo dermatite alérgica e reação anafilática/anafilactoide)

§ Veja sobre Imunogenicidade

**Reações ocorrendo dentro de até 24 horas após o início da infusão

Vômito

Em alguns casos o vômito pode ser grave (relato de experiência pós-comercialização).

Reações adversas comuns observadas 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 (54) pacientes eram virgens de tratamento com TRE e 40 pacientes mudaram o tratamento de imiglucerase para o tratamento com o VPRIV. 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 graves em pacientes em estudos clínicos tratados com VPRIV foram reações de hipersensibilidade [veja Advertências e Precauções]. As reações adversas mais comumente relatadas (ocorrendo em ≥10% dos pacientes) consideradas como relacionadas ao VPRIV são mostradas na **Tabela 5**. As reações adversas mais comuns foram as reações relacionadas à infusão. A única reação adversa que levou à interrupção do VPRIV foi uma reação relacionada à infusão.

Tabela 5: Reações adversas observadas em ≥ 10% dos pacientes com a Doença de Gaucher tipo 1 tratados com VPRIV durante os estudos clínicos

Classe de sistemas e órgãos	**Não tratados anteriormente com TRE** **N = 54**	**Mudou a partir de imiglucerase para VPRIV** **N = 40**

Termo preferido	**Número de pacientes (%)**	
Distúrbios do sistema nervoso		
Cefaleia	19 (35,2)	12 (30)
Tontura	12 (22,2)	3 (7,5)
Distúrbios gastrointestinais		
Dor abdominal/ dor no abdômen superior	10 (18,5)	6 (15)
Náuseas	3 (5,6)	4 (10,0)
Distúrbios musculoesqueléticos e do sistema conjuntivo		
Dor óssea	13 (24,1)	1 (2,5)
Dor articular (joelho)	12 (22,2)	9 (22,5)
Dorsalgia	9 (16,7)	7 (17,5)
Infecções e infestações		
Infecção do trato respiratório superior	17 (31,5)	12 (30)
Investigações		
Tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado	6 (11,1)	2 (5,0)
Distúrbios gerais e afecções do local de administração		
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)

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

Pacientes Pediátricos

Todas as reações adversas a VPRIV 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

Nos estudos para solicitação do registro, 1 em 94 pacientes tratados com VPRIV desenvolveu anticorpos da classe IgG contra alfavelaglicerase. Neste único evento, os anticorpos foram determinados como neutralizantes em um ensaio *in vitro*. Não foram relatadas reações relacionadas à infusão neste paciente. Um outro paciente desenvolveu anticorpos da classe IgG anti-alfavelaglicerase que foi reportado como tendo atividade neutralizante durante o estudo de extensão (estudo 044). Não foram reportados eventos adversos considerados relacionados a alfavelaglicerase neste paciente. Não se sabe se a presença de anticorpos IgG contra alfavelaglicerase está associada ao maior risco de reações à infusão. Nenhum paciente desenvolveu anticorpos IgE contra alfavelaglicerase.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Há informação limitada disponível sobre a superdose com alfavelaglicerase. Entretanto, em caso de superdose acidental ou intencional, os pacientes devem ser cuidadosamente observados e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. Não há antídoto disponível.

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

Registro - 1.2627.0013

Importado e Registrado por:
Takeda Farmacêutica Brasil Ltda.
CNPJ 11.635.171/0001-03
Itapevi, Brasil

Produzido por:
Bora Pharmaceuticals Injectables, Inc.
Baltimore, Estados Unidos da América

Ou

Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG
Ravensburg, Alemanha

Vide cartucho para confirmar o local de fabricação do produto.

Importado e Registrado por:
Takeda Farmacêutica Brasil Ltda.
CNPJ 11.635.171/0001-03
Itapevi, Brasil

SAC 0800-7710345

USO RESTRITO AESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
USO SOB PRESCRIÇÃO
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

VPR_0524_0426_VPS_MS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/04/2026.