



ENDOBULIN KIOVIG[®]
(imunoglobulina G)

Takeda Pharma Ltda.

Solução Injetável

0,1 g/mL

ENDOBULIN KIOVIG®
Imunoglobulina G

APRESENTAÇÕES

ENDOBULIN KIOVIG, solução injetável a 10%, é um derivado de plasma humano contendo imunoglobulina G humana purificada e intacta, em forma de solução injetável.

VIA INTRAVENOSA OU SUBCUTÂNEA USO ADULTO E PEDIÁTRICO

ENDOBULIN KIOVIG, solução injetável a 10% é fornecido em duas apresentações:

ENDOBULIN KIOVIG	
- Frasco de vidro contendo 25 mL	2,5 g
ENDOBULIN KIOVIG	
- Frasco de vidro contendo 50 mL	5 g

COMPOSIÇÃO

O produto contém em cada 1 mL da solução, pronta para uso, a seguinte composição:

imunoglobulina G	100 mg
água para injetáveis	1 mL
Excipiente: glicina.	

1 mL de ENDOBULIN KIOVIG contém 100 mg de proteína humana, da qual pelo menos 98% é imunoglobulina G (IgG).

Distribuição das subclasses de IgG (valores aproximados): IgG₁ ≥ 56,9%; IgG₂ ≥ 26,6%; IgG₃ ≥ 3,4%; IgG₄ ≥ 1,7%

Conteúdo máximo de IgA: 0,14 mg/mL

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Terapia de reposição em:

Síndromes de imunodeficiências primárias, tais como:

- Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congênitas
- Imunodeficiência comum variável
- Imunodeficiência combinada grave
- Síndrome de Wiskott-Aldrich

Mieloma ou leucemia linfocítica crônica com hipogamaglobulinemia secundária grave e infecções recorrentes.

Crianças com AIDS congênita e infecções de repetição.

Imunomodulação:

Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), em crianças ou adultos com alto risco de hemorragias ou antes de serem submetidos à cirurgia, para corrigir a contagem de plaquetas.

Síndrome de Guillain-Barré

Doença de Kawasaki

Transplante de medula óssea alogênico

Neuropatia Motora Multifocal (NMM)

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

ENDOBULIN KIOVIG pertence a uma classe de medicamentos denominada imunoglobulinas. Estes medicamentos contêm anticorpos humanos, que também estão presentes no sangue. Os anticorpos ajudam o corpo a lutar contra as infecções. Os medicamentos como ENDOBULIN KIOVIG são utilizados em pacientes que não tem anticorpos suficientes no sangue e tendem a ter infecções mais frequentemente. Estes medicamentos também podem ser utilizados em pacientes que precisam de anticorpos adicionais para a cura de determinadas doenças inflamatórias (doença autoimune).

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use este medicamento em caso de alergia a imunoglobulinas ou a qualquer um dos componentes do produto.

Por exemplo, se você tem deficiência de imunoglobulina A, você pode ter anticorpos contra imunoglobulina A em seu sangue. Você pode apresentar reação alérgica porque o ENDOBULIN KIOVIG contém traços de imunoglobulina A (menos que 0,14 mg/mL).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Converse com seu médico, farmacêutico ou enfermeira antes de usar ENDOBULIN KIOVIG.

Por quanto tempo é necessária a monitorização durante a infusão:

- Você será cuidadosamente observado durante o período de infusão com Kiovig para garantir que não haja reação. Seu médico irá se certificar que a taxa de ENDOBULIN KIOVIG infundida seja adequada para você.
- Se ENDOBULIN KIOVIG é administrado a uma taxa elevada, se você apresenta baixos níveis de anticorpos (hipo ou agamaglobulinemia), se você não recebeu esse medicamento antes ou se passou um longo período de tempo (por exemplo, várias semanas) desde a última vez que você recebeu, pode existir um risco maior de reações adversas. Nestes casos, você será cuidadosamente monitorado durante a infusão e por uma hora após a finalização da mesma.
- Caso você já recebeu ENDOBULIN KIOVIG anteriormente e recebeu o último tratamento recentemente, você será observado somente durante a infusão e por pelo menos 20 minutos após a sua infusão.

Quando é necessário diminuir ou parar a infusão:

Em casos raros, seu organismo pode ter reagido previamente a anticorpos específicos e, portanto, será sensível a medicamentos contendo anticorpos. Isto pode acontecer particularmente se você apresentar deficiência de imunoglobulina A. Nestes casos raros, você pode apresentar reações alérgicas, tais como uma queda súbita na pressão arterial ou choque, mesmo que você já tenha recebido tratamento com medicamentos contendo anticorpos no passado.

Se você apresentar uma reação durante a infusão com ENDOBULIN KIOVIG, informe imediatamente seu médico. Dependendo da decisão do seu médico, a infusão poderá ser diminuída ou interrompida completamente.

Grupos de pacientes especiais

- O médico terá cuidados especiais caso você seja obeso, idoso, diabético ou hipertenso, ou se você apresenta baixo volume sanguíneo (hipovolemia) ou problemas nos vasos sanguíneos (doenças vasculares). Nestas condições, as imunoglobulinas podem aumentar o risco de infarto, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar ou trombose venosa profunda, embora sejam casos muito raros. Avise seu médico se você for diabético. Embora ENDOBULIN KIOVIG não contenha açúcar, ele pode ser diluído com uma solução especial de açúcar (5% glicose), o que poderá afetar seu nível de açúcar no sangue.
- O seu médico também terá cuidado especial se você possui histórico de problemas renais ou se você está recebendo medicamentos que podem afetar os rins (medicamentos nefrotóxicos), visto que existe uma possibilidade muito rara de insuficiência renal aguda. Avise seu médico se você tem problema renal. O seu médico irá escolher a imunoglobulina intravenosa adequada para este caso.

Informações acerca da origem material de ENDOBULIN KIOVIG

ENDOBULIN KIOVIG é derivado de plasma humano (a parte líquida do sangue). Quando os medicamentos são produzidos a partir do sangue ou plasma humano, determinadas medidas são adotadas para evitar transmissão de infecções aos pacientes. Estas incluem a seleção de doadores de sangue e plasma para garantir que os portadores de infecções sejam excluídos, e os testes em cada doação e pool de plasma para sinais de vírus/infecções. Os fabricantes destes produtos também incluem etapas de processamento do sangue e plasma para inativar ou remover vírus. Apesar destas medidas, quando medicamentos produzidos a partir de sangue ou plasma humano são administrados, a possibilidade de transmissão de infecções não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes ou outros tipos de infecções.

As medidas adotadas para fabricação do Kiovig são consideradas eficazes para vírus encapsulados tais como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da hepatite B e vírus da hepatite C, e para os vírus não encapsulados da hepatite A e parvovírus B19. Kiovig também contém alguns anticorpos que podem prevenir infecção com o vírus da hepatite A e parvovírus B19.

Gravidez, lactação e fertilidade

- Pergunte ao seu médico ou farmacêutico antes de usar este medicamento se você estiver grávida ou amamentando, suspeita estar grávida ou está planejando engravidar.
- Nenhum estudo clínico com ENDOBULIN KIOVIG foi realizado em mulheres grávidas ou lactantes. No entanto, medicamentos contendo anticorpos têm sido utilizados em gestantes e lactantes, e nenhum efeito nocivo foi observado em gestantes e nos bebês.
- Se você está amamentando e receber ENDOBULIN KIOVIG, os anticorpos presentes no medicamento também podem ser encontrados no leite materno. Portanto, o seu bebê pode ficar protegido de algumas infecções.

Categoria “C” de risco na gravidez.

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

Condução e utilização de máquinas

Durante o tratamento com ENDOBULIN KIOVIG, os pacientes podem apresentar reações (por exemplo, tontura ou náusea), o que pode afetar a habilidade de dirigir e operar máquinas. Caso isto ocorra, você deve aguardar até que as reações desapareçam.

Interações medicamentosas

Avise seu médico ou farmacêutico se você está usando ou recentemente usou qualquer outro medicamento. Se você recebeu uma vacina nas últimas 6 semanas até 3 meses, a infusão de imunoglobulinas, como ENDOBULIN KIOVIG pode prejudicar o efeito de algumas vacinas de vírus vivo atenuado, como sarampo,

rubéola, caxumba e varicela. Portanto, após receber imunoglobulina, você deve aguardar até 3 meses antes de receber vacina de vírus vivo atenuado. Você deve aguardar por até 1 ano após receber imunoglobulina, antes de receber a vacina contra sarampo.

Efeito em testes sanguíneos

ENDOBULIN KIOVIG contém uma grande variedade de diferentes anticorpos, sendo que alguns podem afetar exames de sangue. Se você tiver que fazer exame sanguíneo após administração de ENDOBULIN KIOVIG, você deve informar o profissional responsável ou o médico que você recebeu o medicamento.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Proteger da luz. Não congelar.

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.

Antes da administração, este medicamento deve ser visualmente inspecionado quanto a partículas e descoloração. A solução deve ser transparente ou ligeiramente opalescente e incolor ou amarelo pálido. Soluções que se apresentem turvas ou tenham depósito, não devem ser utilizadas.

Prazo de validade: 24 meses

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

ENDOBULIN KIOVIG destina-se à administração intravenosa (infusão na veia) ou administração subcutânea.

Administração intravenosa

Quando administrado por via intravenosa, ENDOBULIN KIOVIG é administrado pelo médico ou enfermeiro. A dose e frequência da infusão dependem da condição do paciente e do seu peso corpóreo.

No início da infusão, você receberá ENDOBULIN KIOVIG a uma baixa taxa de infusão. Dependendo de quão confortável você se sentir, seu médico irá aumentar a taxa de infusão gradualmente.

Uso em crianças e adolescentes

As mesmas indicações, dose e frequência de infusão em adultos são também aplicáveis às crianças e adolescentes (idade de 0 a 18 anos).

Modo de Usar

- ENDOBULIN KIOVIG deve ser infundido por via intravenosa a uma taxa inicial de 0,5 mL/kg de peso corpóreo/hora durante 30 minutos. Se bem tolerado, a taxa de administração poderá ser aumentada gradualmente até ao máximo de 6 mL/kg peso corpóreo/hora. Os dados clínicos obtidos

de um número limitado de pacientes indicam também que pacientes IDP adultos podem tolerar uma taxa de infusão de até 8 mL/kg peso de corpóreo/h.

- Caso seja necessário diluir para concentrações mais baixas antes da infusão, ENDOBULIN KIOVIG pode ser diluído com solução de glicose a 5% para uma concentração final de 50 mg/mL (5% imunoglobulina).
- Qualquer evento adverso relacionado com a infusão deve ser tratado diminuindo as taxas de infusão ou interrompendo a infusão.

Precauções especiais

- Qualquer evento adverso relacionado com a infusão deve ser tratado pela diminuição da taxa de infusão ou pela interrupção da infusão.
- É recomendado que toda vez que ENDOBULIN KIOVIG for administrado, sejam registrados o nome e o lote do produto.

Instruções de manipulação e eliminação

- O medicamento deve ser deixado à temperatura ambiente ou à temperatura corporal antes da utilização.
- O produto deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração. Não utilizar se for observado material particulado ou descoloração. Apenas as soluções claras a levemente opacas e incolores a amarelo pálido devem ser administradas.
- Se a diluição for necessária, a solução de glicose a 5% é recomendada. Para a obtenção de uma solução de imunoglobulina de 50 mg/mL (5%), o ENDOBULIN KIOVIG 100 mg/mL (a 10%) deve ser diluído com um volume igual da solução de glicose. Recomenda-se que durante a diluição o risco de contaminação microbiana seja minimizado.
- Qualquer solução não usada ou material utilizado deve ser descartado de acordo com as normas locais.

Administração Subcutânea

Não inicie o tratamento subcutâneo com ENDOBULIN KIOVIG até que você tenha recebido instruções detalhadas e esteja seguro que você pode executar todos os passos por conta própria.

Instruções para uso

1. **Retirar ENDOBULIN KIOVIG do refrigerador:** retirar a embalagem do produto do refrigerador e retirar o frasco para fora da embalagem. Deixar os frascos à temperatura ambiente. Isto pode levar até 60 minutos.
Não aquecer ou agitar o produto.
Confira:
 - a data de validade. Não usar além da data de validade;
 - o frasco para verificar se ele está límpido e incolor a amarelo claro. Se for turvo ou tiver partículas, não usar.
 - o lacre de proteção está no frasco. Não usar o produto se ele não tiver o lacre.Repetir esta etapa com o tanto de caixas de ENDOBULIN KIOVIG necessárias.
2. **Reunir todos os suprimentos:** coletar todos os itens que você vai precisar para a infusão: frasco(s) de ENDOBULIN KIOVIG, materiais de infusão (conjuntos de agulhas, agulhas de transferência, *swab* com álcool, seringas, gaze e curativo), recipiente de cortantes, bomba de infusão, e diário de tratamento.
3. **Preparar uma área de trabalho limpa:** limpar uma área de trabalho com um líquido de limpeza antibacteriano e colocar todos os itens reunidos sobre a superfície limpa. Encontrar uma área de trabalho tranquila, com menos distrações possível.



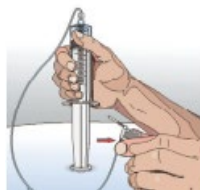
4. **Lavar as mãos:** lavar bem as mãos. Colocar luvas limpas se o profissional da saúde o instrui de usá-las.
5. **Preparação do ENDOBULIN KIOVIG:** remover o lacre do frasco. Limpar a tampa do frasco com um *swab* com álcool e deixar secar ao ar (pelo menos 30 segundos).



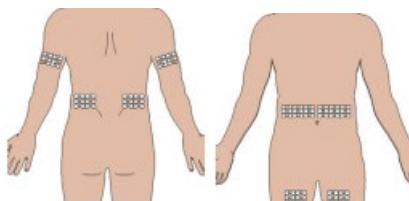
6. **Preencher a seringa com o(s) frasco(s) de ENDOBULIN KIOVIG:** remover a seringa estéril da embalagem e encaixar uma agulha estéril. Puxar para trás o êmbolo da seringa para enchê-la com ar, que deve ser igual à quantidade de líquido que você vai pegar do frasco. Inserir a agulha no centro da tampa do frasco. Injetar ar no frasco e puxar ENDOBULIN KIOVIG para dentro da seringa. (Exemplo: Se puxar 50mL de ENDOBULIN KIOVIG, injetar 50mL de ar no frasco). Se múltiplos frascos são necessários para atingir a dose desejada, repetir esta etapa. Se estiver usando ponta perfurante com entrada de ar, não é necessário injetar ar no frasco com a seringa. Anexar uma seringa estéril na ponta, inserir a ponta perfurante no centro da tampa, e puxar o êmbolo para retirar o volume desejado.



7. **Preparar a bomba de infusão e tubos:** se estiver usando uma bomba condutora de seringa, conectar a seringa preenchida com ENDOBULIN KIOVIG no conjunto de agulha. Sobre uma superfície rígida, empurrar o êmbolo gentilmente para preencher a tubulação da bomba até o centro da agulha. Isso irá garantir que nenhum ar é deixado na tubulação e agulha (ver imagem). Se estiver usando uma bomba portátil com ENDOBULIN KIOVIG, seguir as instruções do fabricante para preparar a bomba e tubulação de administração, se necessário.



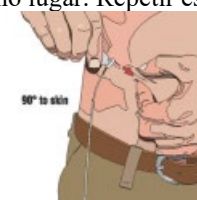
8. **Selecionar os locais de infusão:** selecionar o número de locais de infusão com base no volume da dose total. É recomendável que não injetar mais de 20mL para crianças e 30mL para adultos em cada local de infusão. Veja na figura os locais de infusão (por exemplo, braços, abdômen, coxas e região lombar). Os locais de infusão devem estar separados por pelo menos 5cm de distância (2 polegadas). Evitar áreas ósseas, vasos sanguíneos visíveis, cicatrizes e áreas de inflamação (irritação) ou infecção.



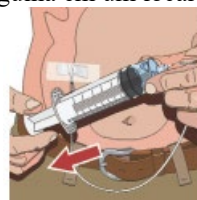
9. **Limpar o(s) local(is) de infusão:** limpar o(s) local(is) de infusão com um *swab* com álcool. Deixai secar (pelo menos 30 segundos).



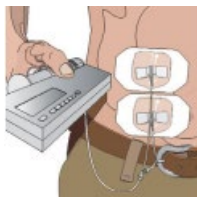
10. **Inserir a agulha:** retirar a tampa da agulha. Segurar firmemente a pele e beliscar pelo menos 2,5cm (1 polegada) de pele entre os dois dedos. Inserir a agulha com um movimento rápido em linha reta na pele em um ângulo de 90 graus. Fixar a agulha no lugar. Repetir este passo para cada local de infusão.



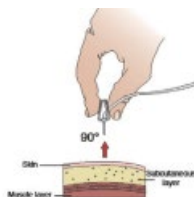
11. **Verificar a colocação da agulha apropriada:** antes de iniciar a perfusão, verificar a colocação correta de cada agulha puxando o êmbolo da seringa à procura de qualquer vestígio de sangue no tubo da agulha. Se você visualizar algum sangue, remover e jogar fora a agulha no recipiente adequado. Repetir o preenchimento e as etapas de inserção da agulha em um local de infusão diferente com uma agulha nova.



12. **Segurar a agulha na pele e iniciar infusão:** segurar a(s) agulha(s) no local colocando um curativo estéril sobre a agulha. Seguir as instruções do fabricante para ligar bomba. Confira o(s) local(is) de infusão ocasionalmente durante a infusão.



13. **Remover o conjunto de agulhas:** após a conclusão da infusão, remover o conjunto de agulhas puxando-o para fora. Pressionar suavemente um pequeno pedaço de gaze sobre o local da agulha e cobrir com um curativo de proteção.
Jogar fora qualquer produto no frasco que não foi utilizado e o material descartável no recipiente de objetos cortantes. Descartar no recipiente de objetos cortantes usando instruções fornecidas com o recipiente, ou contate o profissional da saúde.



- 14. Registrar a infusão:** retirar a etiqueta com lote e data de vencimento do frasco de ENDOBULIN KIOVIG e colar no diário de tratamento. Anotar a data, horário, dose, e qualquer reação após cada infusão.

Posologia

Administração intravenosa

Doses recomendadas:

Indicação	Dose	Frequência das injeções
Terapia de reposição em imunodeficiência primária	Dose inicial: 0,4 – 0,8 g/kg Posterior: 0,2 – 0,8 g/kg	a cada 3-4 semanas a fim de obter nível mínimo de IgG de 4-6 g/L
Terapia de reposição em imunodeficiência secundária	0,2 – 0,4 g/kg	a cada 3-4 semanas a fim de obter nível mínimo de IgG de 4-6 g/L
AIDS congênita	0,2 – 0,4 g/kg	a cada 3-4 semanas
Hipogamaglobulinemia (<4 g/L) em pacientes após transplante alogênico de células estaminais hematopoiéticas	0,2 – 0,4 g/kg	a cada 3-4 semanas para obter um nível mínimo de IgG acima de 5 g/L
Imunomodulação: Púrpura Trombocitopênica Idiopática	0,8 – 1,0 g/kg ou 0,4 g/kg/dia	no 1º dia, possivelmente repetida uma vez dentro de 3 dias durante 2-5 dias
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/dia	durante 5 dias
Doença de Kawasaki	1,6 – 2 g/kg ou 2 g/kg	em doses divididas durante 2-5 dias, em associação com ácido acetilsalicílico em dose única, em associação com ácido acetilsalicílico
Neuropatia Motora Multifocal (NMM)	Dose inicial: 2 g/kg Dose de manutenção: 1 g/kg ou 2 g/kg	administrados ao longo de 2-5 dias a cada 2 a 4 semanas a cada 4 a 8 semanas

Administração Subcutânea

Dose	Taxa de Infusão Inicial	Taxa de Infusão de Manutenção
Imunodeficiência primária		
Dose inicial: 1,37 x dose intravenosa prévia dividida pelo número de semanas entre as doses intravenosas	≥ 40 kg: 30 mL/local de administração a 20 mL/h/local de administração	≥ 40 kg: 30 mL/local de administração a 20 a 30 mL/h/local de administração
Dose de manutenção é baseada na resposta clínica e nível sérico ideal de IgG	Abaixo de 40 kg: 20 mL/local de administração a 15 mL/h/local de administração	Abaixo de 40 kg: 20 mL/local de administração a 15 a 20 mL/h/local de administração

Ajustes de Dose para Administração Subcutânea

Com base nos resultados de estudos clínicos, o aumento esperado no nível sérico de IgG durante um tratamento subcutâneo semanal, na dose ajustada para proporcionar uma AUC (área sob a curva) comparável, é projetada para ser de aproximadamente 281mg/dL maior que o nível mínimo durante o último tratamento intravenoso estável. Para calcular o nível ideal de IgG para o tratamento subcutâneo, adicionar 281 mg/dL ao nível de IgG obtido após o último tratamento intravenoso.

Para orientar o ajuste da dose, calcular a diferença entre o nível sérico ideal de IgG do paciente e o nível sérico de IgG durante o tratamento subcutâneo. Esta diferença pode ser encontrada nas colunas da tabela abaixo, além do valor correspondente (em mL) pelo qual se deve aumentar (ou diminuir) a dose semanal, com base no peso corporal do paciente. Se a diferença entre o nível sérico medido e o nível sérico ideal for menor que 100mg/dL, então o ajuste não é necessário. **No entanto, a resposta clínica do paciente deve ser a principal consideração no ajuste da dose.**

Alteração na dose semanal para o ajuste pretendido do nível de IgG sérico ^a				
Diferença entre o nível sérico medido e o nível sérico ideal				
Peso corporal	100 mg/dL	200 mg/dL	300 mg/dL	400 mg/dL
10 kg	2 mL	4 mL	6 mL	8 mL
20 kg	4 mL	8 mL	11 mL	15 mL
30 kg	6 mL	11 mL	17 mL	23 mL
40 kg	8 mL	15 mL	23 mL	30 mL
50 kg	9 mL	19 mL	28 mL	38 mL
60 kg	11 mL	23 mL	34 mL	45 mL
70 kg	13 mL	26 mL	40 mL	53 mL
80 kg	15 mL	30 mL	45 mL	60 mL
90 kg	17 mL	34 mL	51 mL	68 mL
100 kg	19 mL	38 mL	57 mL	75 mL
110 kg	21 mL	42 mL	62 mL	83 mL
120 kg	23 mL	45 mL	68 mL	91 mL
130 kg	25 mL	49 mL	74 mL	98 mL
140 kg	26 mL	53 mL	79 mL	106 mL

^a Derivados utilizando uma aproximação linear pelo método de nomograma com uma inclinação de 5,3 kg/dL.

Exemplo 1: Um paciente pesando 80 kg tem um nível sérico medido de IgG de 800 mg/dL e o nível ideal é de 1000 mg/dL. A diferença para a meta desejada é de 200 mg/dL (1000 mg/dL menos 800 mg/dL). A dose semanal de ENDOBULIN KIOVIG deve ser **aumentada** em 30 mL (3,0 g).

Exemplo 2: Um paciente pesando 60 kg tem um nível sérico medido de IgG de 1000 mg/dL e o nível ideal é de 800 mg/dL. A diferença para a meta desejada é de 200 mg/dL (800 mg/dL menos 1000 mg/dL). A dose semanal de ENDOBULIN KIOVIG deve ser **diminuída** em 23 mL (2,3 g).

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem conhecimento do seu médico.

7. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar reações adversas, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Determinadas reações adversas, como dor de cabeça ou vermelhidão, podem ser reduzidos diminuindo-se a velocidade de infusão.

Abaixo está uma lista das reações adversas comunicados com ENDOBULIN KIOVIG administrado por via intravenosa:

- Reações adversas muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pacientes):
Dor de cabeça, tosse, náuseas, vômitos, dor nos braços ou pernas, febre, fadiga.

- Reações adversas frequentes (podem afetar 1 a 10 em cada 100 pacientes):
Bronquite, constipação, número baixo de glóbulos vermelhos, gânglios linfáticos inchados, reação alérgica grave, dificuldade em dormir, ansiedade, tonturas, enxaqueca, adormecimento ou formigamento na pele ou num membro, diminuição da sensibilidade ao toque, inflamação dos olhos, vertigens, batimento cardíaco acelerado, rubor (vermelhidão), tensão alta, nariz com corrimento, tosse crônica ou respiração com ruído (asma), nariz entupido, dor de garganta, diarreia, dor abdominal, comichão, erupção cutânea e urticária, dor nas costas, dor muscular, câibras musculares, fraqueza muscular, estado gripal, dor ou desconforto no peito, falta de força ou sensação de fraqueza, mal-estar, acumulação de líquido sob a pele nos membros inferiores, dor e inchaço ou outras reações no local de administração, arrepios, tensão arterial aumentada, temperatura corporal aumentada, número de leucócitos diminuído, alanina aminotransferase aumentada (uma enzima hepática), contusão.
- Reações adversas pouco frequentes (podem afetar 1 a 10 em cada 1.000 pacientes):
Sinusite crônica, infecção fúngica, várias infecções (do nariz, garganta, rim ou bexiga), meningite asséptica, doença da tireoide, resposta excessiva a estímulos, problemas de memória, sensação de queimadura, dificuldade em falar, sabor estranho na boca, perturbação do equilíbrio, tremor involuntário, dor nos olhos ou inchaço dos olhos, líquido no ouvido médio, frequência cardíaca aumentada com um ritmo normal, frio nas extremidades, inflamação de uma veia, rubor quente, dispneia (dificuldade em respirar), inchaço dos ouvidos e da garganta, inchaço rápido da pele, inflamação aguda da pele, suores frios, aumento da reação da pele à luz solar, suor em excesso também durante o sono, fasciculações musculares, excesso de proteína sérica na urina, comichão no local de administração, sensação de calor, sensibilidade ou inflamação de uma veia no local de administração, reação associada à infusão intravenosa, inchaço, calafrios, frequência respiratória aumentada, alteração do resultado de análises ao sangue.
- Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):
Destruição dos eritrócitos, reação ou choque alérgico com perigo de vida, AVC transitório, AVC, tensão arterial baixa, ataque do coração, coágulo sanguíneo numa veia principal, coágulo sanguíneo na artéria principal do pulmão, acumulação de líquido no pulmão, resultado positivo do teste de Coombs, saturação de oxigênio diminuída no sangue, lesão traumática pulmonar aguda relacionada com transfusão.

Administração subcutânea

Não foi observada reação adversa grave durante os ensaios clínicos para o tratamento subcutâneo. As reações adversas mais comuns durante o tratamento subcutâneo (observado em $\geq 5\%$ dos pacientes com imunodeficiência primária) foram reação no local da infusão, cefaleia, fadiga, taquicardia, pirexia, dor abdominal superior, náusea, vômito, asma, aumento da pressão sistólica, diarreia, dor de ouvido, estomatite aftosa, enxaqueca, dor orofaríngea e dor na extremidade.

A segurança da infusão subcutânea de ENDOBULIN KIOVIG foi avaliada em 47 indivíduos. Reações adversas com uma frequência $\geq 5\%$ estão demonstradas na tabela abaixo (definida como reações adversas ocorridas durante ou após 72 horas da infusão, ou qualquer outro evento relacionado ocorrido no período de estudo clínico).

Reações adversas ocorridas em $\geq 5\%$ dos indivíduos		
Evento	Por infusão N	Por indivíduo N
	(%) (N=2294 infusões)	(%) (N=47 indivíduos)
Reação no local da infusão	55 (2,4%)	21 (44,7%)
Cefaleia	31 (1,4%)	19 (40,4%)

Fadiga	11 (0,5%)	7 (14,9%)
Taquicardia	11 (0,5%)	3 (6,4%)
Pirexia	11 (0,5%)	9 (19,1%)
Dor abdominal superior	9 (0,4%)	5 (10,6%)
Náusea	7 (0,3%)	3 (6,4%)
Vômito	7 (0,3%)	5 (10,6%)
Asma	6 (0,3%)	4 (8,5%)
Aumento da pressão sistólica	6 (0,3%)	3 (6,4%)
Diarreia	5 (0,2%)	3 (6,4%)
Dor de ouvido	4 (0,2%)	3 (6,4%)
Estomatite aftosa	3 (0,1%)	3 (6,4%)
Enxaqueca	3 (0,1%)	3 (6,4%)
Dor orofaríngea	3 (0,1%)	3 (6,4%)
Dor na extremidade	3 (0,1%)	3 (6,4%)

Das 348 reações adversas não graves, 228 foram classificadas como leve (desconforto transitório que se resolve espontaneamente ou com o mínimo de intervenção), 112 foram classificadas como moderada (comprometimento limitado de funções e se resolve espontaneamente ou com o mínimo de intervenção, sem sequelas) e 8 foram classificadas como grave (prejuízo acentuado da função ou pode levar à incapacidade temporária para retomar ao padrão normal de vida; requer intervenção prolongada ou resulta em sequelas). Nenhuma das reações adversas graves necessitou de hospitalização ou resultaram em sequelas.

Reação adversa local: reações adversas locais reportadas como leve (desconforto transitório que se resolve espontaneamente ou com o mínimo de intervenção) foram rash, eritema, edema, hemorragia e irritação. Reações adversas locais reportadas como leve ou moderada (comprometimento limitado de funções e se resolve espontaneamente ou com o mínimo de intervenção, sem sequelas) foram dor, hematoma, prurido e inchaço.

Um indivíduo abandonou o estudo após 10 tratamentos com infusão subcutânea de ENDOBULIN KIOVIG (2,5 meses) devido ao aumento da fadiga e mal-estar.

A taxa global de reações adversas locais (excluindo as infecções) durante o período de tratamento subcutâneo foi de 2,4% por infusão. Nos pacientes não tratados com via subcutânea, a incidência de reação adversa local (N=1757 infusões) foi de 2,8% (2,2% leve e 0,6% moderada, sem reação adversa grave). Nos pacientes que já eram experientes em via subcutânea (N=537 infusões), a incidência de reações adversas locais foi de 1,1% (1,1% leve, sem reação adversa moderada ou grave).

No estudo clínico, após todas as doses subcutâneas serem ajustadas, todos os indivíduos, exceto um, atingiram a taxa máxima permitida no protocolo, 20 mL/local/hora se o peso estava abaixo de 40 kg e 30 mL/hora para peso de 40kg e maior, para uma ou mais das infusões. 70% (31 de 44) desses indivíduos optaram pela taxa mais alta de todas as infusões. Nenhum indivíduo restringiu a taxa a uma reação adversa. No estudo clínico, a duração média de cada infusão semanal foi de 1,2 horas (variação: 0,8-2,3 horas) após todas as doses subcutâneas serem ajustadas. A taxa estabelecida na bomba era a taxa por local multiplicado pelo número de locais, sem máximo.

Durante todo o período de tratamento subcutâneo, 99,8% das infusões foram completadas sem uma redução, interrupção ou suspensão por razões de tolerabilidade. A proporção de indivíduos que apresentaram reações adversas locais (excluindo as infecções) foi maior imediatamente após a mudança de via intravenosa para o tratamento subcutâneo em todos os grupos etários. A taxa de todas as reações adversas locais por infusão, imediatamente após a mudança de via intravenosa para o tratamento subcutâneo, foi de 4,9% (29/595), caindo

para 1,5% (8/538) até o final do estudo e 1,1% (10/893) no estudo de extensão. Durante as infusões subcutâneas subsequentes, houve uma diminuição de reações adversas locais.

Oito (17%) dos indivíduos apresentaram uma reação adversa local durante a primeira infusão, mas essa diminuiu para 1 (2,2%) para as infusões subsequentes, que varia de 0 a 4 (8,7%) durante o primeiro ano de tratamento por via subcutânea. Nenhum indivíduo reportou reação adversa local a partir da semana 53 até o final do estudo na semana 68.

Quando você estiver fazendo o tratamento em casa, você deve ter outra pessoa responsável presente ao seu lado para ajudar a tratar os eventos adversos ou conseguir ajuda de você apresentar uma reação adversa grave. Pergunte ao profissional de saúde de você medicações de resgate, tais como anti-histamínicos e adrenalina.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

8. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Se você receber mais ENDOBULIN KIOVIG do que deveria, o sangue pode tornar-se mais espesso (hiperviscoso). Isto pode particularmente ocorrer se você for um paciente de risco, como por exemplo, pacientes idosos ou pacientes com problemas renais. Certifique-se que você está tomando quantidade adequada de líquido, para evitar desidratação.

Em caso de superdosagem, a administração deve ser interrompida e deve ser obtido cuidado médico.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS 1.0639.0301

Farm. Resp.: Alex Bernacchi

CRF/SP 33.461

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm.

Jaguariúna -SP

CNPJ 60.397.775/0001-74

SAC 0800-7710345

Fabricado por:

Baxalta Belgium Manufacturing S.A.

Lessines, Bélgica

**USO RESTRITO A HOSPITAIS.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**



KIO_0614_0920_VP

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
		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	06/08/2020	2615589/20-3	11201 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	28/09/2020	- Dizeres legais	VP	Solução injetável 2,5g e 5g
08/12/2020	4344194/20-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	-	-	-	-	Não houve alteração	VP	Solução injetável 1g/2,5g/5g/10g/20g
28/06/2018	0516605/18-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	28/12/2017	2329847/17-2	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	26/02/2018	- Dizeres legais	VP	Solução injetável 1g/2,5g/5g/10g/20g
23/05/2017	0974408/17-8	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/01/2017	0179502/17-3	10303 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	03/04/2017	- Dizeres legais	VP	Solução injetável 1g/2,5g/5g/10g/20g
16/08/2016	2187935/16-4	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/05/2013	0427209/13-9	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	28/12/2015	- Para que este medicamento é indicado? - Como devo usar este medicamento?	VP	Solução injetável 1g/2,5g/5g/10g/20g
03/03/2016	1325877/16-0	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/05/2013	0427209/13-9	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	28/12/2015	- Para que este medicamento é indicado? - Como devo usar este medicamento?	VP	Solução injetável 1g/2,5g/5g/10g/20g
11/11/2015	0982038/15-8	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/01/2012	0065049/12-8	1948 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Via de Administração	22/06/2015	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada	VP	Solução injetável 1g/2,5g/5g/10g/20g

							deste medicamento? - Dizeres legais		
22/07/2015		10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Dizeres legais	VP	Solução injetável 1g/2,5g/5g/10g/ 20g
13/02/2015	0140612/15-4	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Dizeres legais	VP	Solução injetável 1g/2,5g/5g/10g/ 20g
09/10/2014	0902790/14-4	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Dizeres legais	VP	Solução injetável 1g/2,5g/5g/10g/ 20g
13/06/2014	0471734/14-1	10463 -PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- O que devo saber antes de usar esse medicamento? - Quais os males esse medicamento pode me causar?	VP	Solução injetável 1g/2,5g/5g/10g/ 20g