

Anexo A
Folha de rosto para a bula

GAMUNEX

Grifols Brasil Ltda.
Solução Injetável
1g – 2,5g – 5g – 10g – 20g

GRIFOLS

GAMUNEX® 10% imunoglobulina humana 10%



3064371

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

PARTE I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GRIFOLS BRASIL LTDA.

GAMUNEX® 10% imunoglobulina humana 10% Solução Injetável

Intravenosa - Subcutânea

FORMAS FARMACÉUTICAS E APRESENTAÇÕES

Apresentado em frascos descartáveis com solução de imunoglobulina humana injetável, 10% (100g/L).

Composição:
- Principio ativo: Imunoglobulina humana

- Excipientes:

Água para injeção q.s.p. 10 mL 25 mL 50 mL 100 mL 200 mL
O conteúdo de gamaglobulina da injeção de imunoglobulina humana, 10% não é menor que 98%. A injeção de imunoglobulina humana, 10% contém níveis de IgA e IgM1. A distribuição das subclasses de IgE é semelhante àquela encontrada no soro normal.

Produzido a partir de plasma humano.

Administração:

- INTRAVENOSA

- SUBCUTÂNEA (Somente para Imunodeficiência Primária Humoral)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Solução Injetável

PARTE II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Terapia de reposição em Imunodeficiência Primária Humoral (IP). Isto inclui, sem limitação, agamaglobulinemia congênita, imunodeficiência comum variável, agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X, Síndrome de Wiskott-Aldrich e imunodeficiências combinadas severas.
- Púrpura Trombotocitopênica IdioPática (PTI) para elevar a contagem de plaquetas para evitar sangramento ou permitir que um paciente com PTI submeta-se a cirurgia.

- Tratamento de Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PDIC) para melhorar a incapacidade e deficiência neuromuscular e para a terapia de manutenção para evitar a recidiva.
2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

PI. Administração Intravenosa

Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos com 172 indivíduos com imunodeficiências primárias humanas, o GAMUNEX demonstrou ser pelo menos tão eficaz quanto o grupo CONTROLE na prevenção de qualquer infecção, ou seja, infecções validadas mais clinicamente definidas como não validadas de qualquer sistema de órgão, durante um período de tratamento de nove meses. Vinte e seis indivíduos foram excluídos da análise Pelo Protocolo (2 devido a não conformidade e 24 devido a violações do protocolo). A análise para eficácia foi baseada na taxa anual de infecções bacterianas, pneumonia, sinusite aguda e exacerbações agudas da sinusite crônica.

Tabela 2-1: Resultados de Eficácia da Análise Pelo Protocolo

	Nº de Indivíduos com Pelo Menos Uma Infecção (%)	Diferença Média (Intervalo de Confiança de 90%)	Valor-p	
	GAMUNEX® (n=73)	Grupo CONTROLE® (n=73)		
Infecções Validadas Sinusite Aguda	9 (12%)	17 (23%)	-0,11 (-0,220, -0,015)	0,06
Exacerbação da Sinusite Crônica	4 (5%)	10 (14%)		
Exacerbação da Sinusite Crônica	5 (7%)	6 (8%)		
Pneumonia	0 (0%)	2 (3%)		
Qualquer Infecção*	56 (77%)	57 (78%)	-0,020 (-0,135, 0,096)	0,78

* Infecções validadas mais infecções não validadas clinicamente definidas.

de Placebo) a cada três semanas.

As taxas de Respostadores dos grupos de tratamento com GAMUNEX e Placebo foram medidas pela pontuação INCAT. A escala INCAT (Causa e Tratamento de Neuropatia Inflamatória) é usada para avaliar a incapacidade funcional das extremidades superiores e inferiores na polineuropatia desmielinizante. A escala INCAT possui componentes de extremidade superior e inferior (máximo de 5 pontos para superior (incapacidade no braço) e máximo de 5 pontos para inferior (incapacidade na perna)) que soma para um máximo de 10 pontos (0 é normal e 10 é gravemente incapacitado). No início da parte de eficácia do estudo, as pontuações INCAT foram as seguintes: A média da Extremidade Superior foi 2,2 ± 1,0, e a mediana foi de 2,0 com uma variação de 0 a 5; A média da Extremidade Inferior foi de 1,9 ± 0,9 e a mediana foi de 2,0 com uma variação de 1 a 5; a média da Pontuação Geral Total foi de 4,2 ± 1,4 e a mediana foi de 4,0 com uma variação de 2 a 9. Um Responder foi definido como um indivíduo com pelo menos 1 ponto de melhor do período basal na pontuação ajustada da INCAT que foi mantida durante as 24 semanas.

Mais indivíduos com PDIC responderam ao GAMUNEX: 28 de 59 indivíduos (47,5%) responderam ao GAMUNEX em comparação com 13 de 58 indivíduos (22,4%) receberam Placebo (25% de diferença; IC de 95% 7%–43%; p=0,006). O estudo incluiu ambos os indivíduos que eram virgens de IGIV e os indivíduos que apresentaram IGIV anteriormente. O resultado foi influenciado pelo grupo de indivíduos que apresentaram terapia anterior com IGIV, como mostrado pela Tabela 2-3 de resultados abaixo.

O tempo para recidiva para o subconjunto de 57 indivíduos que responderam anteriormente ao GAMUNEX foi avaliado: 31 foram designados novamente de maneira aleatória para continuarem recebendo GAMUNEX e 26 indivíduos foram designados novamente de maneira aleatória para o Placebo no Período de Retirada Randomizada. Os indivíduos que continuaram recebendo GAMUNEX apresentaram um tempo mais longo de recidiva em comparação aos indivíduos tratados com Placebo (p=0,011). A probabilidade de recidiva foi de 13% com GAMUNEX versus 45% com Placebo (razão de risco, 0,19; intervalo de confiança de 95%, 0,05, 0,70).

Tabela 2-3: Resultados no Período de Eficácia da População de Intenção de Tratar

Período de Eficácia	GAMUNEX®		Placebo		Valor-p*
	Respondedor	Não Respondedor	Respondedor	Não Respondedor	
Todos os Indivíduos	28/59 (47,5%)	31/59 (52,5%)	13/58 (22,4%)	45/58 (77,6%)	0,006

Indivíduos Virgens de IGIV	Número de Respostadores (porcentagem de todos os indivíduos)		Diferença Média (Intervalo de Confiança de 90%)
	GAMUNEX® (n=39)	Grupo CONTROLE® (n=42)	
Por Volta do Dia 7	35 (90%)	35 (83%)	0,075 (-0,037, 0,186)
Por Volta do Dia 23	35 (90%)	36 (86%)	0,051 (-0,058, 0,160)
Mantido por 7 dias	29 (74%)	25 (60%)	0,164 (0,003, 0,330)

*valor p baseado no método exato de Fisher

A Tabela 2-4 a seguir mostra os resultados para a Fase de Resgate (que são dados de suporte).

Tabela 2-4: Resultados na Fase de Resgate

Fase de Resgate	GAMUNEX®		Placebo		Valor p*
	Sucesso	Falha	Sucesso	Falha	
Todos os Indivíduos	25/45 (55,6%)	20/45 (44,4%)	6/23 (26,1%)	17/23 (73,9%)	0,038
Indivíduos Virgens de IGIV	19/33 (57,6%)	14/33 (42,4%)	6/18 (33,3%)	12/18 (66,7%)	0,144
Indivíduos que Apresentaram IGIV	6/12 (50%)	6/12 (50%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)	0,102

*valor p baseado no método exato de Fisher

As seguintes curvas de Kaplan-Meier mostram os resultados para o Período de Retirada Randomizada:

Figura 2-1: Resultado para Período de Retirada Randomizado

Período de Retirada Randomizada	Desfecho Secundário	Valor p*
		Tempo para Recidiva
		p=0,011

* valor p baseado no teste de log-rank

2. REFERÊNCIAS

1. Buckley RH, Schiff RL. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. N Engl J Med 1991;325(2):110-7.

2. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol 1999;92(1):34-48.

3. Pruzanski W, Sussman G, Doran W, et al. Relationship of the dose of intravenous gammaglobulin to the prevention of infections in adults with common variable immunodeficiency. Inflammation 1996;20(4):353-9.

4. Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F, et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. J Pediatr 1993;123(4):564-72.

5. Blanchette VS, Kirby MA, Turner C. Role of intravenous immunoglobulin G in autoimmune hematologic disorders. Semin Hematol 1992;29(3 Suppl 2):72-82.

6. Lazarus AH, Freedman J, Semple JW. Intravenous immunoglobulin and anti-D in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): mechanisms of action. Transfus Sci 1998;19(3):289-94.

7. Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. J Am Soc Nephrol 1997;8(11):1788-94.

8. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Trans Med Rev 2003;17:241-51.

9. Steinberger BA, Ford SM, Coleman TA. Intravenous immunoglobulin therapy results in post-infusion hyperproteinemia, increased serum viscosity, and pseudohyponatremia. Am J Hematol 2003;73:97-100.

10. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. Neurology 1994;44:223-6.

11. Woodroof KR, Grigg AP, Firkin FC, et al. FataI thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. Lancet 1986;2:217-8.

12. Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, et al. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. Am J Hematol 2000;65:30-4.

13. Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, et al. Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. Transfusion 1986;26:410-2.

14. Thomas MJ, Mishab SA, Chapel HM, et al. Hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin. Blood 1993;15:3789.

15. Wilson JR, Bhopalalan N, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. Muscle & Nerve 1997;20:1142-5.

16. Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, et al. In vivo administration of intravenous immunoglobulin can lead to enhanced erythrocyte sequestration. J Autoimmun 1999;13:129-35.

17. Kahwaji J, Barker E, Pepkowitz S, et al. Acute hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in highly HLA sensitized patiens. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1993-7.

18. Daw Z, Padmore R, Neurath D, et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: A case series analysis. Transfusion 2008;48:1598-601.

19. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, et al. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. Transfusion 2001;41:264-8.

Administração subcutânea (SC):

- Tratamento de Imunodeficiência Humoral Primária para a Via Subcutânea

Em um ensaio aberto, cruzado (crossover), de sequência única, foi avaliada a farmacocinética, a segurança e a tolerabilidade de GAMUNEX administrada via SC em pacientes com IP. Um total de 32 e 26 pacientes receberam GAMUNEX por via IV ou SC para estudo farmacocinético. Os pacientes receberam GAMUNEX 200-600 mg/kg IV a cada 3 a 4 semanas por no mínimo 3 meses, quando ingressaram na fase IV do estudo. Os pacientes foram cruzados para infusões SC semanais. A dose SC subcutânea foi determinada multiplicando-se a dose total por 0,13 e dividindo-se a nova dose total resultante por 3 ou 4 dependendo do intervalo de IV resultante. O parâmetro de extremidade final farmacocinética (AUC de IgG total no plasma) seguindo a administração IV e SC encontra-se resumido abaixo na Tabela 3-2. O alcance inferior do intervalo de confiança de 90% para a razão média geométrica de AUC (SC versus IV) foi de 0,861, encontrando, portanto, a margem pré-especificada de não inferioridade entre os dois modos de administração.

21. Tai VM, Mitchell EJ, Lee-Brotherton V, et al. Safety evaluation of intravenous gamma globulin in formulation development. J Pharm Pharmacol Sci 2000;3:198.

22. Traul KA, Driedger A, Ingle D, et al. Review of the toxicologic properties of medium-chain triglycerides. Food Chem Toxicol 2000;38(1):79-98.

23. Barnett D, Roth NJ, Hotta J, et al. Pathogen safety profile of a 10% IgG preparation manufactured using a depth filtration-modified process. Biologics 2012;40:247-53.

24. Wasserman RL, Irani AA, Tracy J, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous immune globulin (human), 10% caprylate/chromatography purified in patients with primary immunodeficiency disease. Clinical and Experimental Immunology 2011;161:518-26.

25. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, et al. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial. Internat Immunopharmacol 2003;3:1325–33.

26. Bussell JB, Eldor A, Kelton JG, et al. IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanisms of action and impact on quality of life. Thromb Haemost 2004;91:771–8.

27. Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate/chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2008;7:136-44.

28. Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol 2001;50(2):195-201.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Tratamento de Imunodeficiência Primária Humoral:

GAMUNEX fornece um amplo espectro de anticorpos IgG opsonicos e neutralizantes contra bactérias, parasitas, micoplasma, agentes vírus, e suas toxinas. O mecanismo de ação no tratamento de IP não foi totalmente elucidado.

Tratamento da Púrpura Trombotocitopênica Idiopática:

O mecanismo de ação de doses elevadas de imunoglobulinas no tratamento da PTI, não foi completamente elucidado.

Tratamento de Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PDIC):

O mecanismo preciso de ação em PDIC não foi totalmente elucidado.

Propriedades farmacodinâmicas

A imunoglobulina humana intravenosa, 10% de uma solução que contém IgG não modificada que tem um amplo espectro de anticorpos contra vários agentes infecciosos. Oponização e neutralização de microorganismos e toxinas foram documentadas.

A solução tem uma baixa capacidade de tamponamento, que é prontamente neutralizada pelo tampão do sistema sanguíneo.

As imunoglobulinas são produtos derivados de sangue fracionado, realizados a partir de pools plasma humano. As imunoglobulinas são proteínas endógenas produzidas por células de linfócitos B. O principal componente de GAMUNEX é a IgG (>=98 %) com uma distribuição de sub-classe de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 de aproximadamente 62,8%, 29,7%, 4,8% e 2,7%, respectivamente.

Propriedades farmacocinéticas

Administração intravenosa (IV):

Ensaios farmacocinéticos cruzados (crossover) randomizados foram realizados com GAMUNEX em 38 indivíduos com Imunodeficiências Primárias Humanas dado três infusões de 3 ou 4 semanas de intervalo do produto de teste a uma dose de 100-600 mg/kg de peso corporal, por infusão. Os principais parâmetros farmacocinéticos de GAMUNEX, medidos como IgG total no estudo 100152, encontram-se abaixo:

Tabela 3-1: Parâmetros Farmacocinéticos de GAMUNEX®

	GAMUNEX®			
	N	Média	SD	Mediana
C _{max} (mg/mL)	17	19,04	3,06	19,71
C _{min,90d} (kg/mL)	17	0,047	0,007	0,046
AUC _{0-90d} * (mg*hr/mL)	17	6746,48	1348,13	6949,47
AUC _{0-30d,norm†} (kg*hr/mL)	17	16,51	1,83	16,95
T _{1/2} ‡ (dias)	16	35,74	8,69	33,09

* AUC Parcial: definida como concentração de pré-dose para a última concentração comum através dos dois períodos de tratamento para o mesmo paciente.

† Apenas 15 pacientes foram válidos para a análise de T_{1/2}.

Os ensaios farmacocinéticos com GAMUNEX mostram que a curva de concentração/tempo IgG segue uma inclinação bifásica com uma fase de distribuição de cerca de 5 dias caracterizada por uma queda nos níveis de IgG no soro para cerca de 65-75% dos níveis de pico alcançado imediatamente após a infusão. Esta fase é seguida pela fase de eliminação, com uma meia-vida de aproximadamente 35 dias. Os níveis de IgG foram medidos ao longo de nove meses, no ensaio da experiência terapêutica. A média de níveis mínimos foram de 7,8 ± 1,9 mg / mL para o grupo de tratamento GAMUNEX.

Administração subcutânea (SC):

- Tratamento de Imunodeficiência Humoral Primária para a Via Subcutânea
Em um ensaio aberto, cruzado (crossover), de sequência única, foi avaliada a farmacocinética, a segurança e a tolerabilidade de GAMUNEX administrada via SC em pacientes com IP. Um total de 32 e 26 pacientes receberam GAMUNEX por via IV ou SC para estudo farmacocinético. Os pacientes receberam GAMUNEX 200-600 mg/kg IV a cada 3 a 4 semanas por no mínimo 3 meses, quando ingressaram na fase IV do estudo. Os pacientes foram cruzados para infusões SC semanais. A dose SC subcutânea foi determinada multiplicando-se a dose total por 0,13 e dividindo-se a nova dose total resultante por 3 ou 4 dependendo do intervalo de IV resultante. O parâmetro de extremidade final farmacocinética (AUC de IgG total no plasma) seguindo a administração IV e SC encontra-se resumido abaixo na Tabela 3-2. O alcance inferior do intervalo de confiança de 90% para a razão média geométrica de AUC (SC versus IV) foi de 0,861, encontrando, portanto, a margem pré-especificada de não inferioridade entre os dois modos de administração.

Tabela 3-2: Resumo de Extremidade Final Farmacocinética de AUC

Via de Administração	Estadística	AUC _{0-7,IV} (mg*hr/mL)	AUC _{0-7,SC} (mg*hr/mL)	Adj. AUC _{0-7,SC} † (mg*hr/mL)
IV (n = 32)	Média	7640		
	% CV	15,9	NA	NA
	Intervalo	5616-10400		
SC (n = 26)	Média		1947	6858
	% CV	NA	20,4	18,1
	Intervalo		1300-2758	5169-10364

CV, coeficiente de variação; NA, não aplicável

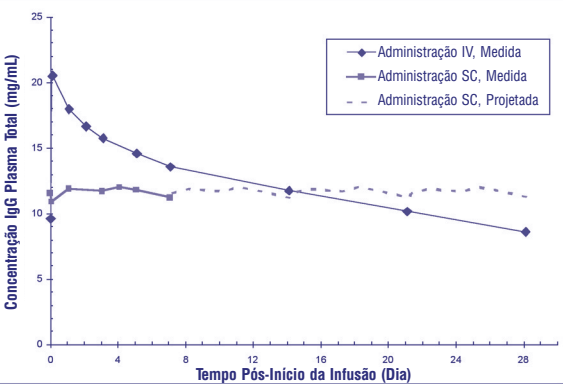
† Adj. AUC_{0-7,SC}: Área ajustada estado estacionário sob a concentração contra curva de tempo segundo administração SC com base na administração SC baseada no cronograma de doses IV calculada como AUC_{0-7,SC} multiplicada por 3 ou 4 para pacientes para pacientes em cronograma de dose de cada 3 semanas ou para cada 4 semanas, respectivamente.

A concentração média mínima (C_{min},90d) de IgG total no plasma seguindo a administração IV e SC encontra-se na Tabela 3-3.

	Média C _{min} ,90d IV	Média C _{min} ,90d SC
	n	28
Média (mg/mL)	9,58	11,4
% CV	22,3	20,4
Intervalo	6,66-14,0	8,10-16,2

Em contraste com os níveis de IgG total no plasma observados com o tratamento mensal IV de GAMUNEX (rápidos picos seguidos de queda lenta), os níveis de IgG no plasma em pacientes recebendo terapia SC semanal de GAMUNEX foram relativamente estáveis (Figura 3-1).

Figura 3-1: Concentração Média Plasma Total IgG em Estado Estacionário versus Curvas de Tempo Seguindo a Administração IV ou SC Semanal



4. CONTRAINDICAÇÕES

GAMUNEX é contraindicado em pacientes que apresentam reação anafilática ou sistêmica grave à administração de imunoglobulina humana.

GAMUNEX é contraindicado em pacientes com deficiência de IgA com anticorpos contra IgA e histórico de hipersensibilidade.

Ver a seção “6. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” para contraindicações relativas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade:

Poderá ocorrer reações severas de hipersensibilidade com produtos de IGIV incluindo GAMUNEX. Em caso de hipersensibilidade, interrompa imediatamente a infusão de GAMUNEX e inicie o tratamento apropriado. Devirão estar disponíveis medicamentos como epinefrina para tratamento imediato de reação aguda de hipersensibilidade.

GAMUNEX contém traços de IgA (média de 46 microgramas/mL). Os pacientes com anticorpos contraídos a IgA podem ter um risco maior de desenvolver potencialmente hipersensibilidade grave e reações anafiláticas. É contraindicado em pacientes com deficiência de IgA com anticorpos contra IgA e história de reação de hipersensibilidade. (ver ‘Contraidicações’)

Insuficiência Renal:

Distúrbio/Falência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal, nefrose osmótica e morte podem ocorrer pelo uso de produtos de IGIV, especialmente aqueles que contêm sucrose. O GAMUNEX não contém sucralose.

Certifique-se de que os pacientes não estejam com o volume depletado antes do início da infusão de GAMUNEX. O monitoramento periódico da função renal e da produção de urina é particularmente importante em pacientes considerados com risco aumentado em potencial de desenvolver insuficiência renal aguda. Avalie a função renal, incluindo a contagem de nitrogênio uréico no sangue/creatinina sérica antes da infusão inicial de GAMUNEX e novamente e intervalos apropriados a seguir. Se a função renal deteriorar, considere a interrupção de GAMUNEX. Para os pacientes considerados de risco para o desenvolvimento de disfunção renal, incluindo pacientes com algum grau de insuficiência renal pré-existente, diabetes mellitus, idade maior que 65 anos, depleção de volume, sepse, paraproteinemia, ou pacientes que recebem medicamentos nefrotóxicos conhecidos, administrar GAMUNEX na taxa mínima práticoável de infusão [menos de 8 mg Ig G / min (0,08 mL / kg / min)] (ver ‘Posologia e Modo de usar”).

Hiperproteinemia, Viscosidade Sérica Aumentada e Hipnroteinemia:

Poderão ocorrer hiperproteinemia, viscosidade sérica aumentada e hipnroteinemia em pacientes recebendo tratamento de IGIV, incluindo GAMUNEX. É clinicamente crítico distinguir a verdadeira hipnroteinemia de uma pseudohipnroteinemia que esteja associada a osmolaridade sérica calculada diminuída concomitante ou hiatos osmolar elevado porque o tratamento direcionado para diminuir a água livre no soro em pacientes com pseudohipnroteinemia pode levar à depleção de volume, a um aumento maior na viscosidade sérica e a uma possível predisposição a eventos tromboembólicos.

Eventos Trombóticos:
Eventos trombóticos podem ocorrer em pacientes que recebem tratamento com produtos de IGIV, incluindo GAMUNEX. Fatores de risco podem incluir: idade avançada, períodos

Tabela 8-1: Ajuste (± mL) da Dose Semanal Subcutânea Baseada na Diferença (± mg/dL) a Partir do Nível Mínimo de IgG Sérica Pretendida

Diferença a Partir do Nível Mínimo de IgG Pretendido (mg/dL)	Peso Corpóreo (kg)												
	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
	Ajuste de Dose (mL por Semana)*												
50	1	1	2	3	3	4	5	6	7	8	8	9	10
100	2	3	3	5	7	8	10	12	13	15	17	18	20
150	3	4	5	8	10	13	15	18	20	23	25	28	30
200	3	5	7	10	13	17	20	23	27	30	33	37	40
250	4	6	8	13	17	21	25	29	33	38	42	46	50
300	5	8	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
350	6	9	12	18	23	29	35	41	47	53	58	64	70
400	7	10	13	20	27	33	40	47	53	60	67	73	80
450	8	11	15	23	30	38	45	53	60	68	75	83	90
500	8	13	17	25	33	42	50	58	67	75	83	92	100

* O ajuste de dose em mL baseia-se na inclinação da resposta do nível mínimo de IgG sérica à administração subcutânea de incrementos de dose de 50 mg/dL (cerca de 6,0 por incremento de 1 mg/kg por semana).

Por exemplo, se um paciente com peso corporal de 70 kg tiver um nível mínimo real de IgG de 900 mg/dL e o nível pretendido for de 1000 mg/dL, isso resulta numa diferença de 100 mg/dL. Portanto, aumentar a dose semanal de dose subcutânea em 12 mL.

Monitorar a resposta clínica do paciente e repetir o ajuste de dose conforme necessário.

Os requisitos de dosagem para pacientes trocando para GAMUNEX de outro produto de Imunoglobulina Subcutânea (IGSC) não foram estudados. Se um paciente em tratamento com GAMUNEX não mantiver uma resposta clínica adequada ou um de nível mínimo de IgG sérica equivalente àquele do tratamento anterior com IGSC, o médico poderá querer ajustar a dose. Para esses pacientes, a Tabela 8-1 também dá uma orientação de ajuste de dose para atingir um nível mínimo de IGSC.

Tratamento de Púrpura Trombocitopênica Idiópatica:

NÃO ADMINISTRAR SUBCUTANEAMENTE

GAMUNEX pode ser administrado a uma dose total de 2 g/kg dividida em duas doses de 1 g/kg (10 mL/kg) em dois dias consecutivos ou em cinco doses de 0,4 g/kg (4 mL/kg) ministrada em cinco dias consecutivos. Se após a administração da primeira das duas doses diárias 1 g/kg (10 mL/kg) for observada uma elevação adequada na contagem de plaquetas em 24 horas, a segunda dose de 1 g/kg (10 mL/kg) de peso corpóreo poderá ser retida.

Quarenta e oito pacientes com PTI foram tratados com 2 g/kg de GAMUNEX dividido em duas doses de 1 g/kg (10 mL/kg) dadas em dois dias sucessivos.

Com este regime de doses, 35/39 pacientes (90%) reagiram com uma contagem de plaquetas de menos do que ou igual a 20 x10⁹/L, a mais do que ou igual a 50 x10⁹/L dentro de 7 dias após o tratamento. O regime de dose alta (1 g/kg x 1-2 dias) não é recomendado para indivíduos com volumes expandidos de fluido ou onde o volume de fluido possa ser uma preocupação.

A taxa de infusão inicial recomendada é de 1 mg/kg/min (0,01 mL/kg/min). Se a infusão for bem tolerada, a taxa poderá ser aumentada gradualmente para um máximo de 8 mg/kg/min (0,08 mL/kg/min). Para pacientes considerados em risco de disfunção renal ou de eventos trombóticos, GAMUNEX deve ser administrado à menor taxa de infusão praticável.

Tratamento de Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica:

GAMUNEX pode ser administrado inicialmente como uma dose de carga total de 2 g/kg (20 mL/kg) ministrada em doses divididas durante dois ou quatro dias consecutivos. GAMUNEX pode ser administrado como uma infusão de manutenção de 1 g/kg (10 mL/kg) administrada durante 1 dia ou dividida em duas doses de 0,5 g/kg (5 mL/kg) administrada em dois dias consecutivos, cada 3 semanas.

A taxa de infusão inicial recomendada é de 2 mg/kg/min (0,02 mL/kg/min). Se a infusão for bem tolerada, a taxa poderá ser aumentada gradualmente para um máximo de 8 mg/kg/min (0,08 mL/kg/min). Para pacientes considerados em risco de disfunção renal ou de eventos trombóticos, GAMUNEX deve ser administrado à menor taxa de infusão praticável.

Administração

Administrar por via intravenosa para o tratamento de IP, PTI e PDIC.

GAMUNEX pode também ser administrado por via subcutânea para o tratamento de IP.

GAMUNEX deve estar à temperatura ambiente durante a administração.

GAMUNEX deve ser inspecionado visualmente para partículas e descoloração antes da administração sempre que a solução e o frasco permitirem. Não usar se estiver turvo e/ou se for observada descoloração.

Intravenosa:

Deverão ser utilizadas apenas agulhas de calibre 18 para penetrar na tampa para distribuir o produto do frasco de 10 mL; agulhas de calibre 16 ou pinos de distribuição devem ser utilizados apenas com frascos de 25 mL e maiores. As agulhas ou pinos de distribuição devem ser utilizados apenas uma vez e deverão estar dentro da área delimitada pelo anel em relevo. A tampa deve ser penetrada perpendicularmente ao plano da tampa dentro do anel.

Tamanho do frasco de GAMUNEX®	Calibre da agulha para penetrar na rolha
10 mL	Calibre 18
25, 50, 100, 200 mL	Calibre 16

Qualquer frasco que tenha sido aberto deverá ser usado imediatamente. Frascos utilizados parcialmente deverão ser descartados.

Se for necessária diluição, GAMUNEX pode ser diluído com dextrose a 5% em água (D5/A). Não diluir com solução salina.

GAMUNEX deve ser infundido utilizando-se uma linha em separado sem misturar com outros fluidos ou medicações intravenosas que o paciente possa estar recebendo. A linha de infusão de GAMUNEX pode ser lavada com dextrose a 5% em água (D5/A) ou cloreto de sódio a 0,9% para injeção.

Subcutânea para IP apenas

Instruções para a Administração:

Antes do uso, permita que a solução atinja a temperatura ambiente. **NÃO** AGITE. Não utilizar se a solução tiver particulas. Verifique a data de validade do produto no frasco. Não utilize após a data de validade.

- Use técnica asséptica ao preparar e ao administrar GAMUNEX para injeção.
- Remova a tampa protetora do frasco para expor a parte central da tampa de borracha.
- Esfregue a tampa de borracha com álcool e deixe secar.
- Utilizando seringa e agulha descartáveis, prepare-se para puxar o GAMUNEX primeiramente injetando ar no frasco que seja equivalente à quantidade de GAMUNEX a ser puxada. A seguir, puxe o volume desejado de GAMUNEX. Se forem necessários vários frascos para atingir a dose desejada, repita este passo. (Figura 1)
- Siga as instruções do fabricante para encher o reservatório da bomba e para preparar a bomba, os tubos de administração e os tubos de conexão em Y, se necessário. Certifique-se de verificar os tubos de administração para que não haja ar nos tubos ou na agulha preenchendo os tubos/agulha com GAMUNEX.
- Selecione o número e localização dos locais de injeção. (Figura 2)
- Limpe o(s) local(is) da injeção com solução antisséptica com movimentos circulares do centro do local para fora. Os locais devem estar limpos, secos e a uma distância de pelo menos 2 centímetros. (Figura 3)
- Segure a pele entre dois dedos e insira a agulha no tecido subcutâneo. (Figura 4)
- Repita os passos de preparação e inserção da agulha usando uma nova agulha, novos tubos de administração e novo local de infusão. Mantenha a agulha no lugar aplicando gaze esteril ou curativo transparente no local. (Figura 5)
- Se utilizar diversos e simultâneos locais de injeção, utilize tubos de conexão em Y e prenda aos tubos de administração.
- Infunda GAMUNEX seguindo as instruções do fabricante para a bomba. (Figura 6)

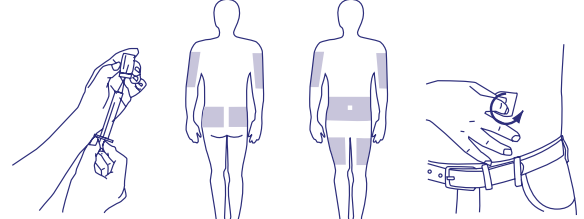


Figura 1

Figura 2

Figura 3

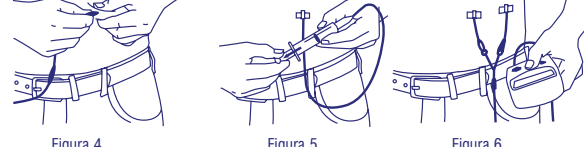


Figura 4

Figura 5

Figura 6

Taxa de Administração

Intravenosa:

Após a infusão inicial (ver a tabela abaixo), a taxa de infusão poderá ser aumentada gradualmente até um máximo de 0,08 mL/kg por minuto (8 mg/kg por minuto) conforme tolerada.

Indicação	Taxa Inicial de Infusão (primeiros 30 minutos)	Taxa Máxima de Infusão (se tolerada)
IP	1 mg/kg/min	8 mg/kg/min
PTI	1 mg/kg/min	8 mg/kg/min
PDIC	2 mg/kg/min	8 mg/kg/min

Monitore os sinais vitais do paciente durante toda a infusão. Diminua ou interrompa a infusão se ocorrerem reações adversas. Se os sintomas pãrem imediatamente, a infusão poderá ser reiniciada a uma taxa mais lenta que seja confortável para o paciente.

Determinadas reações adversas severas podem estar relacionadas com a taxa de infusão. Diminuir a velocidade da infusão ou interrompê-la geralmente fazem com que os sintomas desapareçam imediatamente.

Certifique-se de que pacientes com insuficiência renal pré-existente não tenham o volume esgotado. Para pacientes com risco de disfunção renal ou eventos trombóticos, administre GAMUNEX à menor taxa de infusão praticável e interrompa o GAMUNEX se a função renal se deteriorar.

Subcutânea apenas para IP:

Para IP, recomenda-se que GAMUNEX seja injetado a uma taxa de 20 mL/h por local de infusão.

No estudo clínico SC, o volume médio administrado por local de infusão foi de 34 mL (17-69 mL) e a maioria das infusões foram administradas a uma taxa de 20 mL/h por local. Locais múltiplos simultâneos de infusão foram possíveis por tubos de administração e tubos de conexão em Y. A maioria dos pacientes utilizou 4 locais de infusão por infusão sendo o abdômen e as costas os locais mais comumente usados. O número máximo de locais de infusão é de 8. Os locais de infusão deverão ter uma distância entre si de pelo menos 2 centímetros.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns observadas à uma taxa de ≥ 5% em pacientes tratados com GAMUNEX IV para IP foram dor de cabeça, tosse, reação no local da infusão, náusea, faringite e urticária.

As reações adversas mais comuns observadas à uma taxa de ≥5% em pacientes tratados com GAMUNEX SC para IP foram reações no local da infusão, dor de cabeça, fadiga, artralgia e pirexia.

As reações adversas mais comuns observadas à uma taxa de ≥5% em pacientes tratados com GAMUNEX para PTI foram dor de cabeça, vômito, febre, náusea, dor nas costas e irritação na pele.

As reações adversas mais comuns observadas à uma taxa de ≥5% em pacientes tratados com GAMUNEX SC para PDIC foram dor de cabeça, febre, calafrios, hipertensão, irritação na pele, náusea e astenia.

Experiência com Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis e, por esta razão, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de uma droga não podem ser comparadas diretamente a taxas de outros ensaios clínicos de outra droga e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Tratamento de Imunodeficiência Primária Humoral pela Via Intravenosa:

O evento adverso mais sério observado em pacientes de estudos clínicos recebendo GAMUNEX IV para IP foi uma exacerbação de aplasia de hemácias puras autoimunes em um paciente.

Em quatro ensaios clínicos diferentes para estudar a PI, de 157 pacientes tratados com GAMUNEX, 4 pacientes interromperam devido aos seguintes efeitos adversos: anemia hipocrômica Coombs negativa, aplasia autoimune pur de hemácias, Artralgia/hiperirose/fadiga/mialgia/náusea e enxaqueca.

Num estudo de 87 pacientes, 9 pacientes em cada grupo de tratamento foram pré-tratados com medicação não esteroideal antes da infusão, como difenidramina e paracetamol.

A Tabela 9-1 relaciona todos os eventos adversos ocorrendo em mais de 10% de pacientes independentemente da avaliação de causalidade.

Evento Adverso	GAMUNEX®	
	Nº de pacientes: 87	Nº de pacientes com EA (porcentagem de todos os pacientes)
Tosse aumentada	44 (54%)	
Rinite	47 (51%)	
Faringite	36 (41%)	
Dor de Cabeça	22 (25%)	
Febre	24 (28%)	
Diarreia	24 (28%)	
Asma	25 (29%)	
Náusea	17 (20%)	
Dor de Ouvido	16 (18%)	
Astenia	9 (10%)	

A Tabela 9-2 relaciona as reações adversas relatadas por no mínimo 5% de pacientes durante o tratamento de 9 meses.

Tabela 9-2: Reações Adversas Ocorrendo em ≥5% de Pacientes

Reações Adversas	GAMUNEX®	
	Nº de pacientes: 87	Nº de pacientes reação adversa (porcentagem de todos os pacientes)
Dor de Cabeça	7 (8%)	
Tosse aumentada	6 (7%)	
Reação no local da injeção	4 (5%)	
Náusea	4 (5%)	
Faringite	4 (5%)	
Urticária	4 (5%)	

A Tabela 9-3 relaciona as reações adversas que foram relatadas por no mínimo 5% de pacientes e sua relação com as infusões administradas.

Tabela 9-3: Frequência de Experiências Adversas

Experiência Adversa	GAMUNEX® N° de infusões: 825	Número (porcentagem de todas as infusões)
Tosse aumentada		
Todas	154 (18.7%)	
<i>Associadas ao Remédio</i>		14 (1.7%)
Faringite		
Todas	96 (11.6%)	
<i>Associadas ao Remédio</i>		7 (0.8%)
Dor de cabeça		
Todas	57 (6.9%)	
<i>Associadas ao Remédio</i>		7 (0.8%)
Febre		
Todas	41 (5.0%)	
<i>Associadas ao Remédio</i>		1 (0.1%)
Náusea		
Todas	31 (3.8%)	
<i>Associadas ao Remédio</i>		4 (0.5%)
Urticária		
Todas	5 (0.6%)	
<i>Associadas ao Remédio</i>		4 (0.5%)

O número médio de reações adversas por infusão ocorridas durante ou no mesmo dia da infusão foi 0,21 nos grupos de tratamento com GAMUNEX.

Em todos os três testes em imunodeficiências humorais primárias, a taxa máxima de infusão foi de 0,08 mL/kg/min (8 mg/kg/min). A taxa de infusão foi reduzida para 11 de 222 pacientes expostos (7 GAMUNEX) em 17 ocasiões. Na maioria dos casos, urticária leve a moderada, prurido, dor ou reação no local da infusão, ansiedade ou dor de cabeça foi a razão principal. Houve um caso de calafrios severos. Não houve reações anafiláticas ou anafilatóides a GAMUNEX em testes clínicos.

No estudo de eficácia e segurança IV, foram retiradas amostras de soro para monitorar a segurança viral na linha de base e uma semana após a primeira infusão (para parvovirus B19), 8 semanas após a primeira e a quinta infusão e 16 semanas após a primeira e a quinta infusão de IGIV (para hepatite C) e a qualquer tempo de interrupção prematura do estudo. Os marcadores virais para hepatite C, hepatite B, HIV-1 e parvovirus B19 foram monitorados por testes de ácido nucleico (TAN, Reação em Cadeia à Polimerase (RCP)) e exames sorológicos.

Tratamento de Imunodeficiência Humoral Primária pela Via Subcutânea (Estudo Farmacocinético e de Segurança SC):

As experiências adversas foram divididas em 2 tipos: 1) Reações no local da infusão e 2) Eventos adversos no local de não infusão. A Tabela 9-4 lista aqueles efeitos adversos ocorrendo em ≥ 2% de infusões durante a fase SC do estudo.

Tabela 9-4: Experiência Adversa Mais Frequente (≥2% de infusões) por Infusão Independentemente de Causalidade na Fase SC

Experiência Adversa (≥ 2% de infusões) (Número de infusões: 725)	Número (Taxa*)
Reações à Infusão no Local	427 (0.59)
Leve	389 (0.54)
Moderada	29 (0.04)
Severa	9 (0,01)
Eventos adversos no local de não infusão	
Dor de cabeça	37 (0,05)
Sinusite	11 (0,02)

* A taxa é calculada pelo número total de eventos divididos pelo número de infusões recebidas (725)

A Tabela 9-5 lista as reações adversas ocorrendo em ≥ 5% de pacientes e a frequência de reações adversas por infusão. Todas as reações no local de infusão foram *a priori* consideradas associadas ao medicamento.

Tabela 9-5: Reações Adversas Mais Frequentes (≥5% de pacientes) por Paciente e Infusão na fase SC

Reações Adversas (≥ 5% de pacientes)	Nº de Pacientes n=32 (%)	Nº de Reações Adversas (Taxa*)
Reações no Local da Infusão	24 (75%)	427 (0.59)
Reações Adversas no Local de Não Infusão		
Dor de Cabeça	4 (13%)	21 (0,03)
Artralgia	2 (6,3%)	4 (0,01)
Fadiga	2 (6,3%)	3 (=0,01)
Pirexia	2 (6,3%)	2 (=0,01)

*A taxa é calculada pelo número total de eventos divididos pelo número de infusões recebidas (725)

Não houve infecções bacterianas sérias na fase SC do estudo farmacocinético e de segurança.

Reações no Local à Infusão

Reações no local à infusão com GAMUNEX SC consistiram de eritema, dor e inchoço. A maioria das reações à infusão no local melhoraram em 3 dias. O número de pacientes passando por uma reação no local da infusão e o número de reações à infusão no local diminuiu ao longo do tempo à medida em que os pacientes receberam infusões SC semanais continuadas. No início da fase SC (semana 1) a uma taxa de aproximadamente foi relatada 1 reação no local da infusão e ao final do estudo (semana 24) esta taxa foi reduzida para 0,5 reações no local da infusão, uma redução de 50%.

Tratamento de Púrpura Trombocitopênica Idiópatca:

Em dois ensaios clínicos diferentes para estudar a PTI, dos 76 pacientes tratados com GAMUNEX, 2 pacientes interromperam o uso devido aos seguintes eventos adversos: Urticária e Dor de cabeça/Febre/Vômitos.

Um paciente, um menino de 10 anos, faleceu subitamente de miocardite 50 dias após sua segunda infusão de GAMUNEX. O óbito foi considerado não relacionado a GAMUNEX.

Nenhuma pré-medicação com corticosteroides foi permitida pelo protocolo. Doze (12) pacientes com PTI tratados em cada grupo de tratamento foram pré-tratados com medicamentos antes da infusão. Geralmente, foram utilizados difenidramina e/ou paracetamol. Mais de 90% dos eventos adversos relacionados ao medicamento foram de severidade leve a moderada e de natureza transitie.

A taxa de infusão foi reduzida para 4 dos 97 pacientes expostos (1 GAMUNEX®, [Injeção de Imunoglobulina (Humana 10% Purificada por Capilrato/ Cromatografia)] em 4 ocasiões. Os motivos reportados foram dor de cabeça leve a moderada, náusea e febre.

A Tabela 9-6 lista quaisquer eventos adversos, independentemente da causalidade, relatados por no mínimo 5% de pacientes durante o estudo de eficácia e segurança de 3 meses.

Tabela 9-6: Eventos Adversos Ocorrendo em ≥5% de Pacientes independentemente de Causalidade

Evento Adverso	GAMUNEX® N° de pacientes: 48	N° de pacientes com AE (porcentagem de todos os pacientes)
Dor de Cabeça	28 (58%)	
Equimose, Púrpura	19 (40%)	
Hemorragia (Todos os sistemas)	14 (29%)	
Epistaxis	11 (23%)	
Ptética	10 (21%)	
Febre	10 (21%)	
Vômitos	10 (21%)	
Náusea	10 (21%)	
Trombocitopenia	7 (15%)	
Lesão acidental	6 (13%)	
Rinite	6 (13%)	
Faringite	5 (10%)	
Rash cutâneo	5 (10%)	
Prurido	4 (8%)	
Astenia	3 (6%)	
Dor Abdominal	3 (6%)	
Artralgia	3 (6%)	
Dor nas Costas	3 (6%)	
Tontura	3 (6%)	
Síndrome de Gripe	3 (6%)	
Anemia	3 (6%)	
Dispepsia	3 (6%)	

A Tabela 9-7 lista as reações adversas relatadas por no mínimo 5% de pacientes durante o estudo de eficácia e segurança de 3 meses.

Tabela 9-7: Reações Adversas Ocorrendo em ≥5% de Pacientes

Reação Adversa	GAMUNEX® N° de pacientes: 48	Número (porcentagem de todos os indivíduos)
Dor de Cabeça		24 (50%)
Vômitos		6 (13%)
Febre		5 (10%)
Náusea		5 (10%)
Dor nas Costas		3 (6%)
Rash Cutâneo		3 (6%)

Foram retiradas amostras de soro para monitorar a segurança viral dos pacientes com PTI na linha de base nove dias após a primeira infusão (para parvovirus B19) e 3 meses após a primeira infusão de IGIV e a qualquer tempo de interrupção prematura do estudo. Foram monitorados marcadores virais de hepatite C, hepatite B, HIV-1 e parvovirus B19 por testes de ácido nucleico (TAN, PCR) e exames sorológicos. Não houve achados emergentes relacionados de transmissão viral para o GAMUNEX.

Tratamento de Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica:

No estudo de eficácia e segurança de PDIC, 113 pacientes foram expostos a GAMUNEX e 95 foram expostos a Placebo. Como resultado do projeto do estudo, à exposição à droga com GAMUNEX foi quase duas vezes a do Placebo com 106 infusões com GAMUNEX contra 575 infusões com Placebo. Portanto, as reações adversas são relatadas por infusão (representadas como frequência) para corrigir diferenças na exposição da droga entre os 2 grupos. A maioria das doses de carregamento foram administradas por 2 dias. A maioria das doses de manutenção foram administradas por 1 dia. As infusões foram administradas na média por 2,7 horas.

GRIFOLS

GAMUNEX® 10% imunoglobulina humana 10%



BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

PARTE I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GRIFOLS BRASIL LTDA.

GAMUNEX® 10%

imunoglobulina humana 10%

Solução Injetável

Intravenosa - Subcutânea

FORMAS FARMACÉUTICAS E APRESENTAÇÕES

Apresentado em frascos descartáveis com solução de imunoglobulina humana injetável, 10% (100 g/L).

Composição:

- Princípio ativo:

Imunoglobulina humana 1 g 2,5 g 5 g 10 g 20 g

-Excipientes:

Glicina

Água para injeção q.s.p. 10 ml 25 ml 50 ml 100 ml 200 ml

O conteúdo de gamaglobulina da injeção de imunoglobulina humana, 10% não é menor que 98%. A injeção de imunoglobulina humana, 10% contém níveis de IgA e IgM1. A distribuição das subclasses de IgG é semelhante àquela encontrada no soro normal.

Produzida a partir de plasma humano.

Administração:

- INTRAVENOSA

- SUBCUTÂNEA (Somente para Imunodeficiência Primária Humoral)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Solução Injetável

PARTE II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Terapia de reposição em Imunodeficiência Primária Humoral (IP). Isto inclui, sem limitação, agamaglobulinemia congênita, imunodeficiência comum variável, agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X, Síndrome de Wiskott-Aldrich e imunodeficiências combinadas severas.

- Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI) para elevar a contagem de plaquetas para evitar sangramento ou permitir que um paciente com PTI submeta-se a cirurgia.

- Tratamento de Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PDIC) para melhorar a incapacidade e deficiência neuromuscular e para a terapia de manutenção para evitar a recidiva.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

PI: Administração Intravenosa

Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos com 172 indivíduos com imunodeficiências primárias humorais, o GAMUNEX demonstrou ser pelo menos tão eficaz quanto o grupo CONTROLE na prevenção de qualquer infecção, ou seja, infecções validadas mais clinicamente definidas como não validadas de qualquer sistema de órgão, durante um período de tratamento de nove meses. Vinte e seis indivíduos foram excluídos da análise Pelo Protocolo (2 devido a não conformidade e 24 devido a violações do protocolo). A análise para eficácia foi baseada na taxa anual de infecções bacterianas, pneumonia, sinusite aguda e exacerbções agudas da sinusite crônica.

Um estudo controlado por Placebo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego (O estudo de Eficácia e ICE de PDIC com Imunoglobulina Intravenosa (Humana), 10% de Caprilato/Cromatografia Purificada) foi conduzido com GAMUNEX. Este estudo incluiu dois períodos randomizados separadamente para avaliar se o GAMUNEX foi mais eficaz do que o Placebo para o tratamento do PDIC (avaliada no Período de Eficácia por até 24 semanas) e se a administração em longo prazo de GAMUNEX poderia manter o benefício em longo prazo (avaliado no Período de Retirada Randomizada de 24 semanas).

	Nº de Indivíduos com Pelo Menos Uma Infecção (%)		Diferença Média (Intervalo de Confiança de 90%)	Valor-p
	GAMUNEX® (n=73)	Grupo CONTROLE (n=73)		
Infecções Validadas	9 (12%)	17 (23%)	-0,117 (-0,220, -0,015)	0,06
Sinusite Aguda	4 (5%)	10 (14%)		
Exacerbação da Sinusite Crônica	5 (7%)	6 (8%)		
Pneumonia	0 (0%)	2 (3%)		
Qualquer Infecção*	56 (77%)	57 (78%)	-0,020 (-0,135, 0,096)	0,78

* Infecções validadas mais infecções não validadas clinicamente definidas.

O Período de Eficácia e o tratamento de Resgate começou com uma dose de ataque de 2 g/kg de peso corporal do GAMUNEX ou volume igual de Placebo administrado por 2-4 dias consecutivos. Todas as outras infecções (incluindo a primeira infusão do Período de Retirada Randomizado) foram administradas como doses de manutenção de 1 g/kg de peso corporal (ou volume equivalente de Placebo) a cada três semanas.

As taxas de Respondedores dos grupos de tratamento com GAMUNEX e Placebo foram medidas pela pontuação INCAT. A escala INCAT (Causa e Tratamento de Neuropatia Inflamatória) é usada para avaliar a incapacidade funcional das extremidades superiores e inferiores na polineuropatia desmielizante. A escala INCAT possui componentes de extremidade superior e inferior (máximo de 5 pontos para superior (incapacidade no braço) e máximo de 5 pontos para inferior (incapacidade na perna)) que soma para um máximo de 10 pontos (0 é normal e 10 é gravemente incapacitado). No início da parte de eficácia do estudo, as pontuações INCAT foram as seguintes: A média da Extremidade Superior foi 2,2 ± 1,0, e a mediana foi de 2,0 com uma variação de 0 a 5; A média da Extremidade Inferior foi de 1,9 ± 0,9 e a mediana foi de 2,0 com uma variação de 1 a 5; a média da Pontuação Geral Total foi de 4,2 ± 1,4 e a mediana foi de 4,0 com uma variação de 2 a 9. Um Respondedor foi definido como um indivíduo com pelo menos 1 ponto de melhor do período basal na pontuação ajustada da INCAT que foi mantida durante as 24 semanas.

Mais indivíduos com PDIC responderam ao GAMUNEX: 28 de 59 indivíduos (47,5%) responderam ao GAMUNEX em comparação com 13 de 58 indivíduos (22,4%) receberam Gamunex (25% de diferença; IC de 95% 7%-43%; **p=0,006**). O estudo incluiu ambos os indivíduos que eram virgens de IGIV e os indivíduos que apresentaram IGIV anteriormente. O resultado foi influenciado pelo grupo de indivíduos que apresentaram terapia anterior com IGIV, como mostrado pela Tabela 2-3 de resultados abaixo.

O tempo para recidiva para o subconjunto de 57 indivíduos que responderam anteriormente ao GAMUNEX foi avaliado: 31 foram designados novamente de maneira aleatória para continuarem recebendo GAMUNEX e 26 indivíduos foram designados novamente de maneira aleatória para o Placebo no Período de Retirada Randomizada. Os indivíduos que continuaram recebendo GAMUNEX apresentaram um tempo mais longo de recidiva em comparação aos indivíduos tratados com Placebo (**p=0,011**). A probabilidade de recidiva foi de 13% com GAMUNEX versus 45% com Placebo (razão de risco, 0,19; intervalo de confiança de 95%, 0,05, 0,70).

Tabela 2-3: Resultados no Período de Eficácia da População de Intenção de Tratar

Período de Eficácia	GAMUNEX®		Placebo		Valor-p*
	Respondedor (n=39)	Não Respondedor (n=42)	Respondedor (n=39)	Não Respondedor (n=42)	
Todos os Indivíduos	28/59 (47,5%)	31/59 (52,5%)	13/58 (22,4%)	45/58 (77,6%)	0,006
Indivíduos Virgens de IGIV	17/39 (43,6%)	22/39 (56,4%)	13/46 (28,3%)	33/46 (71,7%)	0,174
Indivíduos que Apresentaram IGIV	11/20 (55,0%)	9/20 (45,0%)	0/12 (0%)	12/12 (100%)	0,002

*valor p baseado no método exato de Fisher

A Tabela 2-4 a seguir mostra os resultados para a Fase de Resgate (que são dados de suporte):

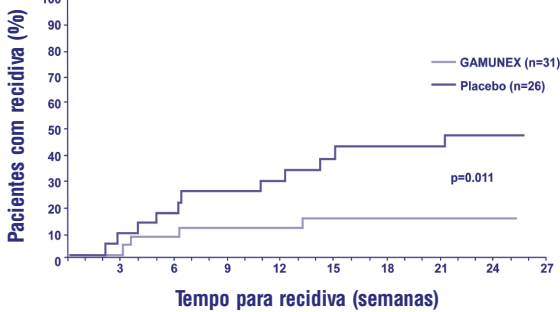
Tabela 2-4: Resultados na Fase de Resgate

Fase de Resgate	GAMUNEX®		Placebo		Valor p*
	Sucesso	Falha	Sucesso	Falha	
Todos os Indivíduos	25/45 (55,6%)	20/45 (44,4%)	6/23 (26,1%)	17/23 (73,9%)	0,038
Indivíduos Virgens de IGIV	19/33 (57,6%)	14/33 (42,4%)	6/18 (33,3%)	12/18 (66,7%)	0,144
Indivíduos que Apresentaram IGIV	6/12 (50%)	6/12 (50%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)	0,102

*valor p baseado no método exato de Fisher

As seguintes curvas de Kaplan-Meier mostram os resultados para o Período de Retirada Randomizada:

Desfecho Secundário	Tempo para Recidiva	Valor p*
Período de Retirada Randomizada		p= 0,011



* valor p baseado no teste de log-rank

2.1 REFERÊNCIAS

- Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. N Engl J Med 1991;325(2):110-7.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol 1999;92(1):34-48.

3. Pruzanski W, Sussman G, Dorian W, et al. Relationship of the dose of intravenous gammaglobulin to the prevention of infections in adults with common variable immunodeficiency. Inflammation 1996;20(4):353-9.

4. Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F, et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. J Pediatr 1993;123(4):564-72.

5. Blanchette VS, Kirby MA, Turner C. Role of intravenous immunoglobulin G in autoimmune hemologic disorders. Semin Hematol 1992;29(3 Suppl 2):72-82.

6. Lazarus AH, Freedman J, Semple JW. Intravenous immunoglobulin and anti-D in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): mechanisms of action. Transfus Sci 1998;19(3):289-94.

7. Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. J Am Soc Nephrol 1997;8(11):1788-94.

8. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Trans Med Rev 2003;17:241-51.

9. Steinberger BA, Ford SM, Coleman TA. Intravenousimmunoglobulin therapy results in post-infusion hyperproteinemia, increased serum viscosity, and pseudohyponatremia. Am J Hematol 2003;73:97-100.

10. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. Neurology 1994;44:223-6.

11. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, et al. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. Lancet 1986;2:217-8.

12. Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, et al. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. Am J Hematol 2000;65:30-4.

13. Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, et al. Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. Transfusion 1986;26:410-2.

14. Thomas MJ, Misbah SA, Chapel HM, et al. Hemolysis after high-dose intravenous Ig. Blood 1993;15:3789.

15. Wilson JR, Bhoopalam N, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. Muscle & Nerve 1997;20:1142-5.

16. Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, et al. In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. J Autoimmune 1999;13:129-35.

17. Kahwaji J, Barker E, Pepkowitz S, et al. Acute hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in highly HLA sensitized patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1993-7.

18. Dav Y, Padmore R, Neurath D, et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: A case series analysis. Transfusion 2008;48:1598-601.

19. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, et al. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. Transfusion 2001;41:264-8.

20. Orbach H, Katz U, Shery Y, et al. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. Clin Rev Allergy Immunol 2005;29:173-84.

21. Vai VM, Mitchell EJ, Lee-Brotherton V, et al. Safety evaluation of intravenous glycine in formulation development. J Pharm Pharmaceut Sci 2000;3:198.

22. Traul KA, Driedger A, Ingle D, et al. Review of the toxicologic properties of medium-chain triglycerides. Food Chem Toxicol 2000;38(1):79-98.

23. Barnett D, Roth NJ, Hotta J, et al. Pathogen safety profile of a 10% IgG preparation manufactured using a depth filtration-modified process. Biologicals 2010;42:247-53.

24. Wasserman RL, Irani A-M, Tracy J, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous immune globulin (human), 10% caprylate/chromatography purified in patients with primary immunodeficiency disease. Clinical and Experimental Immunology 2011;161:518-26.

25. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, et al. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial. Internat Immunopharmacol 2003;3:1325-33.

26. Bussell JB, Eldor A, Kelton JG, et al. IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanisms of action and impact on quality of life. Thromb Haemost 2004;91:771-8.

27. Hughes RAC, Donofrio P, Brii V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate/chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2008;7:136-44.

28. Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol 2001;50(2):195-201.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Tratamento de Imunodeficiência Primária Humoral:

GAMUNEX fornece um amplo espectro de anticorpos IgG opsonicos e neutralizantes contra bactérias, parasitas, micoplasma, agentes

virais, e suas toxinas. O mecanismo de ação no tratamento de IP não foi totalmente elucidado.

Tratamento da Púrpura Trombocitopênica Idiopática:

O mecanismo de ação de doses elevadas de imunoglobulinas no tratamento da PTI, não foi completamente elucidado.

Tratamento de Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PDIC):

O mecanismo preciso de ação em PDIC não foi totalmente elucidado.

Propriedades farmacodinâmicas

A imunoglobulina humana intravenosa, 10% de uma solução que contém IgG não modificada que tem um amplo espectro de anticorpos contra vários agentes infecciosos. Opsonização e neutralização de microorganismos e toxinas foram documentadas.

A solução tem uma baixa capacidade de tamponamento, que é prontamente neutralizada pelo tampão do sistema sanguíneo.

As imunoglobulinas são produtos derivados de sangue fracionado, realizados a partir de pools plasma humano. As imunoglobulinas são proteínas endógenas produzidas por células de linfócitos B. O principal componente de GAMUNEX é a IgG (>= 98 % que uma distribuição de sub-classe de IgG₁, IgG₂, IgG₃ e IgG₄ de aproximadamente 62,8%, 29,7%, 4,8% e 2,7%, respectivamente.

Propriedades farmacocinéticas

Administração intravenosa (IV):

Ensaios farmacocinéticos cruzados (crossover) randomizados foram realizados com GAMUNEX em 38 indivíduos com Imunodeficiências Primárias Humorais dado três infusões de 3 ou 4 semanas de intervalo do produto de teste a uma dose de 100-600 mg/kg de peso corporal, por infusão. Os principais parâmetros farmacocinéticos de GAMUNEX, medidos como IgG total no estudo 100152, encontram-se abaixo:

Tabela 3-1: Parâmetros Farmacocinéticos de GAMUNEX®

	GAMUNEX®			
	N	Média	SD	Mediana
C _{max} (mg/mL)	17	19,04	3,06	19,71
C _{max-90m} (kg/mL)	17	0,047	0,007	0,046
AUC ₍₀₋₃₀₎ (mg*hr/mL)	17	6746,48	1348,13	6949,47
AUC ₍₀₋₃₀₎ (mg*hr/mL)	17	16,51	1,83	16,95
T _{1/2} (dias)	16	35,74	8,69	33,09

^a AUC Parcial: definida como concentração de pré-dose para a última concentração comum através dos dois períodos de tratamento para o mesmo paciente.

^b Apenas 15 pacientes foram válidos para a análise de T_{1/2}.

Os ensaios farmacocinéticos com GAMUNEX mostram que a curva de concentração/tempo IgG segue uma inclinação bifásica com uma fase de distribuição de cerca de 5 dias caracterizada por uma queda nos níveis de IgG no soro para cerca de 65-75% dos níveis de pico alcançado imediatamente após a infusão. Esta fase é seguida pela fase de eliminação, com uma meia-vida de aproximadamente 35 dias. Os níveis de IgG foram medidos ao longo de nove meses, no ensaio da equivalência terapêutica. A média de níveis mínimos foram de 7,8 ± 1,9 mg / mL para o grupo de tratamento GAMUNEX.

Administração subcutânea (SC):

- Tratamento de Imunodeficiência Humoral Primária para a Via Subcutânea

Em um ensaio aberto, cruzado (crossover), de sequência única, foi avaliada a farmacocinética, a segurança e a tolerabilidade de GAMUNEX administrada via SC em pacientes com IP. Um total de 32 e 26 pacientes receberam GAMUNEX por via IV ou SC para estudo farmacocinético. Os pacientes receberam GAMUNEX 200-600 mg/ kg IV a cada 3 a 4 semanas por no mínimo 3 meses, quando ingressaram na fase IV do estudo. Os pacientes foram cruzados para infusões SC semanais. A dose SC subcutânea foi determinada multiplicando-se a dose total IV por 1,37 e dividindo-se a nova dose total resultante por 3 ou 4 dependendo do intervalo de IV resultante. O parâmetro de extremidade final farmacocinética (AUC de IgG total no plasma) segundo a administração IV e SC encontra-se resumido abaixo na Tabela 3-2. O alcance inferior do intervalo de confiança de 90% para a razão média geométrica de AUC (SC versus IV) foi de 0,861, encontrando, portanto, a margem pré-especificada de não inferioridade entre os dois modos de administração.

Tabela 3-2: Resumo de Extremidade Final Farmacocinética de AUC

Via de Administração	Estatística	AUC _{0-T,IV} (mg*hr/mL)	AUC _{0-T,SC} (mg*hr/mL)	Adj. AUC _{0-T,SC} ¹ (mg*hr/mL)
		Média		
IV (n = 32)	% CV	15,9		
	Intervalo	5616-10400		
SC (n = 26)	Média	1947	6858	
	% CV	NA	20,4	18,1
	Intervalo	1300-2758	5169-10364	

CV, coeficiente de variação; NA, não aplicável

¹ Aj. AUC_{0-T,SC}: Área ajustada estado estacionário sob a concentração contra curva de tempo segundo administração SC com base na administração SC baseada no cronograma de doses IV calculada como AUC_{0-T,SC} multiplicada por 3 ou 4 para pacientes para pacientes em cronograma de dose de cada 3 semanas ou cada 4 semanas, respectivamente.

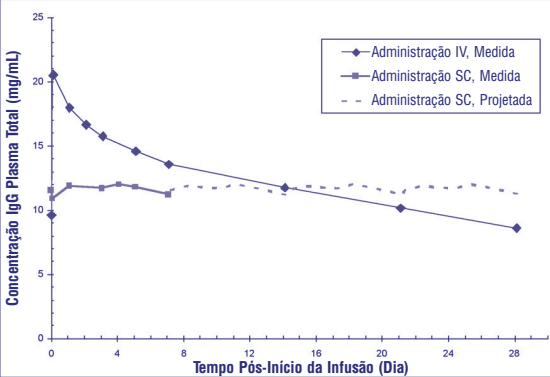
A concentração média mínima (C_{minima} média) de IgG total no plasma segundo a administração IV e SC encontra-se na Tabela 3-3.

Tabela 3-3: Concentrações Médias Mínimas de IgG Total (mg/mL) no Plasma

	Média C _{minima} IV	Média C _{minima} SC
n	32	28
Média (mg/mL)	9,58	11,4
% CV	22,3	20,4
Intervalo	6,66-14,0	8,10-16,2

Em contraste com os níveis de IgG total no plasma observados com o tratamento mensal IV de GAMUNEX (rápidos picos seguidos de queda lenta), os níveis de IgG no plasma em pacientes recebendo terapia SC semanal de GAMUNEX foram relativamente estáveis (Figura 3-1).

Figura 3-1: Concentração Média Plasma Total IgG em Estado Estacionário versus Curvas de Tempo Seguindo a Administração IV ou SC Semanal



4. CONTRAINDICAÇÕES

GAMUNEX é contraindicado em pacientes que apresentam reação anafilática ou sistêmica grave à administração de imunoglobulina humana.

GAMUNEX é contraindicado em pacientes com deficiência de IgA com anticorpos contra IgA e histórico de hipersensibilidade.

Ver a seção “6. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” para contraindicações relativas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade:

Poderão ocorrer reações severas de hipersensibilidade com produtos de IGIV incluindo GAMUNEX. Em caso de hipersensibilidade, interrompa imediatamente a infusão de GAMUNEX e inicie o tratamento apropriado. Deverão estar disponíveis medicações como epinefrina para tratamento imediato de reação aguda de hipersensibilidade.

GAMUNEX contém traços de IgA (média de 46 microgramas/mL). Os pacientes com anticorpos conhecidos a IgA podem ter um risco maior de desenvolver potencialmente hipersensibilidade grave e reações anafiláticas. É contraindicado em pacientes com deficiência de IgA com anticorpos contra IgA e história de reação de hipersensibilidade. (ver “Contraindicações”)

Insuficiência Renal:

Disfunção/Falência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal, nefrose osmótica e morte podem ocorrer pelo uso de produtos de IGIV, especialmente aqueles que contém sacarose. O GAMUNEX não contém sacarose. Certifique-se de que os pacientes não estejam com o volume depletado antes do início da infusão de GAMUNEX. O monitoramento periódico da função renal e da produção de urina é particularmente importante em pacientes considerados com risco aumentado em potencial de desenvolver insuficiência renal aguda. Avalie a função renal, incluindo a contagem de nitrogênio uréico no sangue/creatinina sérica antes da infusão inicial de GAMUNEX e novamente a intervalos apropriados a seguir. Se a função renal deteriorar, considere a interrupção de GAMUNEX. Para os pacientes considerados de risco para o desenvolvimento de disfunção renal, incluindo pacientes com algum grau de insuficiência renal pré-existente, diabetes mellitus, idade maior que 65 anos, depleção de volume, sepse, paraproteíemia, ou pacientes que recebem medicamentos nefrotóxicos conhecidos, administre GAMUNEX na taxa mínima praticável de infusão [menos de 8 mg Ig / kg / min (0,08 ml / kg / min)]. (ver “Posologia e Modo de usar”).

Hiperproteinemia, Viscosidade Sérica Aumentada e Hiponatremia:

Poderão ocorrer hiperproteinemia, viscosidade sérica aumentada e hiponatremia em pacientes recebendo tratamento de IGIV, incluindo GAMUNEX. É clinicamente crítico distinguir a verdadeira hiponatremia de uma pseudohiponatremia que esteja associada a osmolaridade sérica calculada diminuída concomitante ou hiato osmolar elevado porque o tratamento direcionado para diminuir a água livre no soro em pacientes com pseudohiponatremia pode levar à depleção de volume, a um aumento maior na viscosidade sérica e a uma possível predisposição a eventos tromboembólicos.

Eventos Trombóticos:

Eventos trombóticos podem ocorrer em pacientes que recebem tratamento com produtos de IGIV, incluindo GAMUNEX. Fatores de risco podem incluir: idade avançada, períodos prolongados de imobilização, condições de hipercoagulação, histórico de trombose arterial ou venosa, uso de estrógenos, cateteres vasculares centrais residentes, hiperviscosidade e fatores de risco cardiovasculares. A trombose pode ocorrer na ausência de fatores de risco conhecidos. Considere avaliação inicial da viscosidade sanguínea em pacientes com risco de hiperviscosidade, incluindo aqueles com crioglobulinas, jejum quilomicronemia/ triacilgliceróis marcadamente elevados (triglicérides), ou gamopatias monoclonais. Para os doentes em

risco de trombose, administrar GAMUNEX na dose mínima e taxa de infusão praticável. Certifique-se de uma hidratação adequada em pacientes antes da administração. Monitorar para sinais e sintomas de trom

Descartar o conteúdo não utilizado devido ao risco de contaminação bacteriana.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use o medicamento com prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

A solução deve ser clara e incolor a amarelo pálido. Não utilizar se a solução estiver enevoadá, descolorida, ou que apresentem partículas.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças. NÃO ADMINISTRAR SUBCUTANEAMENTE para Tratamento de Púrpura Trombocitopênica Idiopática

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

GAMUNEX consiste de proteína a 9%-11% em glicina 0.16-0.24 M. A capacidade de equilíbrio de GAMUNEX é de 35,0 mEq/L (0,35 mEq/g de proteína). Portanto, uma dose 1g/kg de peso corporal representa uma carga de ácido de 0,35 mEq/kg de peso corporal. A capacidade total de equilíbrio de sangue total em um indivíduo normal é de 45-50 mEq/L de sangue ou 3,6 mEq/kg de peso corpóreo. Assim, a carga de ácido despejada com uma dose de 1 g/kg de GAMUNEX seria neutralizada pela capacidade de equilíbrio de sangue total apenas ainda que a dose fosse infundida instantaneamente.

Preparo e Manuseio

• GAMUNEX deve ser inspecionado visualmente em busca de partículas e descoloração antes da administração sempre que a solução e o invólucro permitirem. Não use se estiver turvo.

• Não congele. Soluções que foram congeladas não devem ser utilizadas.

• O frasco de GAMUNEX é para uso único apenas. GAMUNEX não contém preservativos. Qualquer frasco que for penetrado deverá ser utilizado imediatamente. Invólucros parcialmente utilizados devem ser descartados.

• GAMUNEX deve ser infundido utilizando uma linha em separado por si sem misturar com outros fluidos intravenosos ou medicamentos que o paciente puder estar recebendo. A linha de infusão de GAMUNEX pode ser eliminada com 5% de dextrose em água (D5/A) ou 0,9% de cloreto de sódio para injeção.

• Se for necessária diluição, GAMUNEX pode ser diluído com 5% de dextrose em água (D5/A). Não diluir com solução salina. Não foram avaliadas outras interações ou compatibilidades medicamentosas.

• O conteúdo dos frascos pode ser agrupado em condições assépticas em bolsas estéreis de infusão e infundido dentro de 8 horas após o agrupamento.

• A administração simultânea de GAMUNEX e Heparina através de um dispositivo de lúmen único deve ser evitada devido às incompatibilidades entre GAMUNEX e Heparina. O Heparin Lock (Hep-Lock) por meio do qual o GAMUNEX foi injetado deve ser lavado com 5% de dextrose em água (D5/A) ou 0,9% de cloreto de sódio para injeção e não deve ser lavado com Heparina.

• Não misture produtos de imunoglobulina intravenosa (IGIV) de outros fabricantes.

• Não use após a data de validade.

Tratamento de Imunodeficiência Primária Humoral:

Por existirem diferenças significativas na meia-vida de IgG entre pacientes com imunodeficiências humorais primárias, a frequência e a quantidade de terapia com imunoglobulina pode variar de paciente para paciente. A quantidade adequada pode ser determinada pelo monitoramento da reação clínica.

Intravenoso (IV):

A dose de GAMUNEX para pacientes com IP é de 300 a 600 mg/kg de peso corpóreo (3-6 mL/kg) administrada a cada 3 a 4 semanas. A dosagem pode ser ajustada para atingir os níveis mínimos desejados e as respostas clínicas.

A taxa de infusão inicial recomendada é de 1 mg/kg/min (0,01 mL/kg/min). Se a infusão for bem tolerada, a taxa pode ser aumentada gradualmente até um máximo de 8 mg/kg/min (0,08 mL/kg/min). Para pacientes considerados em risco de disfunção renal ou de eventos trombóticos, administrar GAMUNEX à menor taxa de infusão praticada. (*ver Advertências e Precauções*)

Se um paciente receber rotineiramente uma dose inferior a 400 mg/kg de GAMUNEX cada 3 a 4 semanas (menos de 4 mL/kg) e estiver em risco de exposição a sarampo (ou seja, viajando para uma área endêmica de sarampo), administrar uma dose de, no mínimo, 400 mg/kg (4 mL/kg) antes da exposição esperada ao sarampo. Se um paciente tiver sido exposto a sarampo, deve ser administrada uma dose de 400 mg/kg (4 mL/kg) assim que possível após a exposição.

Subcutâneo (SC):

A dose deve ser individualizada com base na resposta clínica do paciente à terapia com GAMUNEX e os níveis mínimos de IgG sérico. Iniciar o tratamento com GAMUNEX uma semana após a última infusão de IGIV do paciente. Ver abaixo, sob o título “Dose Inicial Semanal”. Antes de trocar o tratamento de IGIV para GAMUNEX, obter o nível mínimo do IgG sérico do paciente para guiar os ajustes subsequentes de doses. Ver abaixo, sob o título “Ajuste de Dose”.

Estabelecer a dose semanal inicial de GAMUNEX convertendo a dose mensal de IGIV para um equivalente semanal e aumentando-a utilizando um fator de ajuste de dose. O objetivo é atingir uma exposição de IgG sérica sistêmica (Área Sob a Curva de Tempo

de Concentração [ASC]) não inferior àquela do tratamento anterior com IGIV. Se o paciente não tiver sido tratado anteriormente com GAMUNEX IV, converter a dose semanal de IGIV multiplicando por 1,37 dividindo em seguida esta dose em doses semanais baseadas no tratamento anterior com IGIV do paciente. Monitore a resposta clínica do paciente e ajuste a dose de acordo.

Dose Inicial Semanal:

Para calcular a dose semanal inicial da administração subcutânea de GAMUNEX, multiplique a dose anterior de IGIV em gramas pelo fator de ajuste de dose de 1,37; a seguir, divida este resultado pelo número de semanas entre as doses durante o tratamento do paciente com IGIV (ou seja, 3 ou 4).

Dose SC inicial = 1,37 x dose IGIV anterior (em gramas) N° de semanas entre as doses de IGIV

Para converter a dose de GAMUNEX (em gramas) para mililitros (mL), multiplicar a dose calculada (em gramas) por 10.

Ajuste de doses:

Ao longo do tempo, a dose pode precisar ser ajustada para atingir a resposta clínica desejada e o nível mínimo de IgG sérica. Para determinar se um ajuste de dose pode ser considerado, medir o nível mínimo de IgG sérico do paciente e em até 5 semanas após mudar de IGIV para subcutânea. O nível mínimo de IgG sérica pretendida em tratamento semanal SC é projetado para ser o último nível mínimo de IGIV mais 340 mg/dL. Para determinar se são necessários outros ajustes de doses, monitore o nível mínimo de IgG do paciente cada 2 a 3 meses.

Para ajustar a dose com base em níveis mínimos, calcular a diferença (em mg/dL) da IgG sérica do paciente a partir do nível mínimo alvo de IgG (o último nível mínimo de IGIV + 340 mg/dL). A seguir, encontre esta diferença na Tabela 8-1 e o valor correspondente (em mL) pelo qual aumentar ou diminuir a dose semanal baseada no peso corpóreo do paciente. **No entanto, a resposta clínica do paciente deve ser a consideração primária no ajuste da dose.**

Tabela 8-1: Ajuste (± mL) da Dose Semanal Subcutânea Baseada na Diferença (± mg/dL) a Partir do Nível Mínimo de IgG Sérica Pretendida

Diferença a Partir do Nível Mínimo de IgG Pretendido (mg/dL)	Peso Corpóreo (kg)													
	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	
	Ajuste de Dose (mL por Semana) ^a													
50	1	1	2	3	4	5	6	7	8	8	9	10		
100	2	3	3	5	7	8	10	12	13	15	17	18	20	
150	3	4	5	8	10	13	15	18	20	23	25	28	30	
200	3	5	7	10	13	17	20	23	27	30	33	37	40	
250	4	6	8	13	17	21	25	29	33	38	42	46	50	
300	5	8	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	
350	6	9	12	18	23	29	35	41	47	53	58	64	70	
400	7	10	13	20	27	33	40	47	53	60	67	73	80	
450	8	11	15	23	30	38	45	53	60	68	75	83	90	
500	8	13	17	25	33	42	50	58	67	75	83	92	100	

^a O ajuste de dose em mL baseia-se na inclinação da resposta do nível mínimo de IgG sérica à administração subcutânea de incrementos de dose de GAMUNEX (cerca de 6,0 por incremento de 1 mg/kg por semana).

Por exemplo, se um paciente com peso corporal de 70 kg tiver um nível mínimo real de IgG de 900 mg/dL e o nível pretendido for de 1000 mg/dL, isso resulta numa diferença de 100 mg/dL. Portanto, aumentar a dose semanal de dose subcutânea em 12 mL.

Monitorar a resposta clínica do paciente e repetir o ajuste de dose conforme necessário.

Os requisitos de dosagem para pacientes trocando para GAMUNEX de outro produto de Imunoglobulina Subcutânea (IGSC) não foram estudados. Se um paciente em tratamento com GAMUNEX não manifestar uma resposta clínica adequada ou um de nível mínimo de IgG sérica equivalente àquelo do tratamento anterior com IGSC, o médico poderá querer ajustar a dose. Para essas pacientes, a Tabela 8-1 também dá uma orientação de ajuste de dose para atingir um nível mínimo de IGSC.

Tratamento de Púrpura Trombocitopênica Idiopática:

NÃO ADMINISTRAR SUBCUTANEAMENTE

GAMUNEX pode ser administrado a uma dose total de 2 g/kg dividida em duas doses de 1 g/kg (10 mL/kg) em dois dias consecutivos ou em cinco doses de 0,4 g/kg (4 mL/kg) ministrada em cinco dias consecutivos. Se após a administração da primeira das duas doses diárias 1 g/kg (10 mL/kg) for observada uma elevação adequada na contagem de plaquetas em 24 horas, a segunda dose de 1 g/kg (10 mL/kg) de peso corpóreo poderá ser retida.

Quarenta e oito pacientes com PTI foram tratados com 2 g/kg de GAMUNEX dividido em duas doses de 1 g/kg (10 mL/kg) dadas em dois dias sucessivos. Com este regime de doses, 35/39 pacientes (90%) reagiram com uma contagem de plaquetas de menos do que ou igual a 20 x10⁹/L a mais do que ou igual a 50 x10⁹/L dentro de 7 dias após o tratamento. O regime de dose alta (1 g/kg × 1-2 dias) não é recomendado para indivíduos com volumes expandidos de fluido ou onde o volume de fluido possa ser uma preocupação.

A taxa de infusão inicial recomendada é de 1 mg/kg/min (0,01 mL/kg/min). Se a infusão for bem tolerada, a taxa poderá ser aumentada gradualmente para um máximo de 8 mg/kg/min (0,08 mL/kg/min). Para pacientes considerados em risco de disfunção renal ou de eventos trombóticos, GAMUNEX deve ser administrado à menor taxa de infusão praticável.

Tratamento de Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica: GAMUNEX pode ser administrado inicialmente como uma dose de carga total de 2 g/kg (20 mL/kg) ministrada em doses divididas durante dois ou quatro dias consecutivos. GAMUNEX pode ser administrado como uma infusão de manutenção de 1 g/kg (10 mL/kg)

administrada durante 1 dia ou dividida em duas doses de 0,5 g/kg (5 mL/kg) administrada em dois dias consecutivos, cada 3 semanas.

A taxa de infusão inicial recomendada é de 2 mg/kg/min (0,02 mL/kg/min). Se a infusão for bem tolerada, a taxa poderá ser aumentada gradualmente para um máximo de 8 mg/kg/min (0,08 mL/kg/min).

Para pacientes considerados em risco de disfunção renal ou de eventos trombóticos, GAMUNEX deve ser administrado à menor taxa de infusão praticável.

Administração

Administrar por via intravenosa para o tratamento de IP, PTI e PDIC.

GAMUNEX pode também ser administrado por via subcutânea para o tratamento de IP.

GAMUNEX deve estar à temperatura ambiente durante a administração.

GAMUNEX deve ser inspecionado visualmente para partículas e descoloração antes da administração sempre que a solução e o frasco permitirem. Não usar se estiver turvo e/ou se for observada descoloração.

Intravenosa:

Deverão ser utilizadas apenas agulhas de calibre 18 para penetrar na tampa para distribuir o produto do frasco de 10 mL; agulhas de calibre 16 ou pinos de distribuição devem ser utilizados apenas com frascos de 25 mL e maiores. As agulhas ou pinos de distribuição devem ser utilizados apenas uma vez e deverão estar dentro da área delimitada pelo anel em relevo. A tampa deve ser penetrada perpendicularmente ao plano da tampa dentro do anel.

Tamanho do frasco de GAMUNEX®	Calibre da agulha para penetrar na rolha
10 mL	Calibre 18
25, 50, 100, 200 mL	Calibre 16

Qualquer frasco que tenha sido aberto deverá ser usado imediatamente. Frascos utilizados parcialmente deverão ser descartados.

Se for necessária diluição, GAMUNEX pode ser diluído com dextrose a 5% em água (D5/A). Não diluir com solução salina.

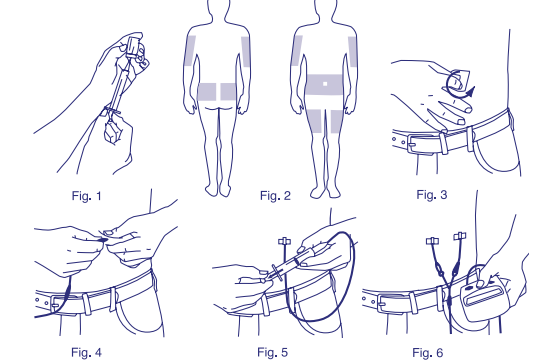
GAMUNEX deve ser infundido utilizando-se uma linha em separado sem misturar com outros fluidos ou medicações intravenosas que o paciente possa estar recebendo. A linha de infusão de GAMUNEX pode ser lavada com dextrose a 5% em água (D5/A) ou cloreto de sódio a 0,9% para injeção.

Subcutânea para IP apenas

Instruções para a Administração:

Antes do uso, permita que a solução atinja a temperatura ambiente. **NÃO AGITE.** Não utilizar se a solução tiver partículas. Verifique a data de validade do produto no frasco. Não utilize após a data de validade.

- Use técnica asséptica ao preparar e ao administrar GAMUNEX para injeção.
- Remova a tampa protetora do frasco para expor a parte central da tampa de borracha.
- Esfregue a tampa de borracha com álcool e deixe secar.
- Utilizando seringa e agulha descartáveis, prepare-se para puxar o GAMUNEX primeiramente injetando ar no frasco que seja equivalente à quantidade de GAMUNEX a ser puxada. A seguir, puxe o volume desejado de GAMUNEX. Se forem necessários vários frascos para atingir a dose desejada, repita este passo. (Figura 1)
- Siga as instruções do fabricante para encher o reservatório da bomba e para preparar a bomba, os tubos de administração e os tubos de conexão em Y, se necessário. Certifique-se de verificar os tubos de administração para que não haja ar nos tubos ou na agulha preenchendo os tubos/agulha com GAMUNEX.
- Selecione o número e localização dos locais de injeção. (Figura 2)
- Limpe o(s) local(is) da injeção com solução antisséptica com movimentos circulares do centro do local para fora. Os locais devem estar limpos, secos e a uma distância de pelo menos 2 centímetros. (Figura 3)
- Segure a pele entre dois dedos e insira a agulha no tecido subcutâneo. (Figura 4)
- Repita os passos de preparação e inserção da agulha usando uma nova agulha, novos tubos de administração e novo local de infusão. Mantenha a agulha no lugar aplicando gaze estéril ou curativo transparente no local. (Figura 5)
- Se utilizar diversos e simultâneos locais de injeção, utilize tubos de conexão em Y e prenda aos tubos de administração.
- Infunda GAMUNEX seguindo as instruções do fabricante para a bomba. (Figura 6)



Taxa de Administração

Intravenosa:

Após a infusão inicial (ver a tabela abaixo), a taxa de infusão poderá ser aumentada gradualmente até um máximo de 0,08 mL/kg por minuto (8 mg/kg por minuto) conforme tolerada.

Indicação	Taxa Inicial de Infusão (primeiros 30 minutos)	Taxa Máxima de Infusão (se tolerada)
IP	1 mg/kg/min	8 mg/kg/min
PTI	1 mg/kg/min	8 mg/kg/min
PDIC	2 mg/kg/min	8 mg/kg/min

Monitore os sinais vitais do paciente durante toda a infusão. Diminua ou interrompa a infusão se ocorrerem reações adversas. Se os sintomas pararem imediatamente, a infusão poderá ser reiniciada a uma taxa mais lenta que seja confortável para o paciente.

Determinadas reações adversas severas podem estar relacionadas com a taxa de infusão. Diminuir a velocidade da infusão ou interrompê-la geralmente fazem com que os sintomas desapareçam imediatamente.

Certifique-se de que pacientes com insuficiência renal pré-existente não tenham o volume esgotado. Para pacientes com risco de disfunção renal ou eventos trombóticos, administre GAMUNEX à menor taxa de infusão praticável e interrompa o GAMUNEX se a função renal se deteriorar.

Subcutânea apenas para IP:

Para IP, recomenda-se que GAMUNEX seja injetado a uma taxa de 10 mL/h por local de infusão.

No estudo clínico SC, o volume médio administrado por local de infusão foi de 34 mL (17-69 mL) e a maioria das infusões foram administradas a uma taxa de 20 mL/h por local. Locais múltiplos simultâneos de infusão foram possíveis por tubos de administração e tubos de conexão em Y. A maioria dos pacientes utilizou 4 locais de infusão por infusão sendo o abdômen e as coxas os locais mais comumente usados. O número máximo de locais de infusão é de 8. Os locais de infusão deverão ter uma distância entre si de pelo menos 2 centímetros.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns observadas à uma taxa de ≈5% em pacientes tratados com GAMUNEX IV para IP foram dor de cabeça, tosse, reação no local da infusão, náusea, faringite e urticária.

As reações adversas mais comuns observadas à uma taxa de ≈5% em pacientes tratados com GAMUNEX SC para IP foram reações no local da infusão, dor de cabeça, fadiga, artralgia e pirexia.

As reações adversas mais comuns observadas à uma taxa de ≈5% em pacientes tratados com GAMUNEX para PTI foram dor de cabeça, vômito, febre, náusea, dor nas costas e irritação na pele.

As reações adversas mais comuns observadas à uma taxa de ≈5% em pacientes tratados com GAMUNEX SC para PDIC foram dor de cabeça, febre, calafrios, hipertensão, irritação na pele, náusea e astenia.

Experiência com Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis e, por esta razão, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de uma droga não podem ser comparadas diretamente a taxas de outros ensaios clínicos de outra droga e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Tratamento de Imunodeficiência Primária Humoral pela Via Intravenosa:

O evento adverso mais sério observado em pacientes de estudos clínicos recebendo GAMUNEX IV para IP foi uma exacerbação de aplasia de hemácias puras autoimunes em um paciente.

Em quatro ensaios clínicos diferentes para estudar a PI, de 157 pacientes tratados com GAMUNEX, 4 pacientes interromperam devido aos seguintes efeitos adversos: anemia hipocrômica Coombs negativa, aplasia autoimune pura de hemácias, Artralgia/hiperidrose/fadiga/mialgia/náusea e enxaqueca.

Num estudo de 87 pacientes, 9 pacientes em cada grupo de tratamento foram pré-tratados com medicação não esterooidal antes da infusão, como difenidramina e paracetamol.

A Tabela 9-1 relaciona todos os eventos adversos ocorrendo em mais de 10% de pacientes independentemente da avaliação de causalidade.

Tabela 9-1: Eventos Adversos Ocorrendo em > 10% de Pacientes Independentemente de Causalidade

	GAMUNEX® N° de pacientes: 87 N° de pacientes com EA (percentagem de todos os pacientes)
Tosse aumentada	47 (54%)
Rinite	44 (51%)
Faringite	36 (41%)
Dor de Cabeça	22 (25%)
Febre	24 (28%)
Diarreia	24 (28%)
Asma	25 (29%)
Náusea	17 (20%)
Dor de Ouído	16 (18%)
Astenia	9 (10%)

A Tabela 9-2 relaciona as reações adversas relatadas por no mínimo 5% de pacientes durante o tratamento de 9 meses.

Tabela 9-2: Reações Adversas Ocorrendo em ≈5% de Pacientes

	GAMUNEX® N° de pacientes: 87 N° de pacientes reação adversa (percentagem de todos os pacientes)
Reações Adversas	
Dor de Cabeça	7 (8%)
Tosse aumentada	6 (7%)
Reação no local da injeção	4 (5%)
Náusea	4 (5%)
Faringite	4 (5%)
Urticária	4 (5%)

A Tabela 9-3 relaciona as reações adversas que foram relatadas por no mínimo 5% de pacientes e sua relação com as infusões administradas.

Tabela 9-3: Frequência de Experiências Adversas

Experiência Adversa	GAMUNEX® N° de infusões: 825 Número (percentagem de todas as infusões)
Tosse aumentada	
Todas	154 (18.7%)
<i>Associadas ao Remédio</i>	14 (1.7%)
Faringite	
Todas	96 (11.6%)
<i>Associadas ao Remédio</i>	7 (0.8%)
Dor de cabeça	
Todas	57 (6.9%)
<i>Associadas ao Remédio</i>	7 (0.8%)
Febre	
Todas	41 (5.0%)
<i>Associadas ao Remédio</i>	1 (0.1%)
Náusea	
Todas	31 (3.8%)
<i>Associadas ao Remédio</i>	4 (0.5%)
Urticária	
Todas	5 (0.6%)
<i>Associadas ao Remédio</i>	4 (0.5%)

O número médio de reações adversas por infusão ocorridas durante ou no mesmo dia da infusão foi 0,21 nos grupos de tratamento com GAMUNEX.

Em todos os três testes em imunodeficiências humorais primárias, a taxa máxima de infusão foi de 0,08 mL/kg/min (8 mg/kg/min). A taxa de infusão foi reduzida para 11 de 222 pacientes expostos (7 GAMUNEX) em 17 ocasiões. Na maioria dos casos, urticária leve a moderada, prurido, dor ou reação no local da infusão, ansiedade ou dor de cabeça foi a razão principal. Houve um caso de calafrios severos. Não houve reações anafiláticas ou anafilactóides a GAMUNEX em testes clínicos.

No estudo de eficácia e segurança IV, foram retiradas amostras de soro para monitorar a segurança viral na linha de base e uma semana após a primeira infusão (para parvovírus B19), 8 semanas após a primeira e a quinta infusão e 16 semanas após a primeira e a quinta infusão de IGIV (para hepatite C) e a qualquer tempo de interrupção prematura do estudo. Os marcadores virais para hepatite C, hepatite B, HIV-1 e parvovírus B19 foram monitorados por testes de ácido nucleico (TAN, Reação em Cadeia à Polimerase (RCP)) e exames sorológicos.

Tratamento de Imunodeficiência Humoral Primária pela Via Subcutânea (Estudo Farmacocinético e de Segurança SC):

As experiências adversas foram divididas em 2 tipos: 1) Reações no local da infusão e 2) Eventos adversos no local de não infusão. A Tabela 9-4 lista aqueles efeitos adversos ocorrendo em ≥ 2% de infusões durante a fase SC do estudo.

Tabela 9-4: Experiência Adversa Mais Frequente (≈2% de infusões) por Infusão Independentemente de Causalidade na Fase SC

Experiência Adversa (≥ 2% de infusões) (Número de infusões: 725)	Número (Taxa ^a)
Reações à Infusão no Local	427 (0.59)
Leve	389 (0.54)
Moderada	29 (0.04)
Severa	9 (0.01)
Eventos adversos no local de não infusão	
Dor de cabeça	37 (0.05)
Sinusite	11 (0.02)

^a A taxa é calculada pelo número total de eventos divididos pelo número de infusões recebidas (725)

A Tabela 9-5 lista as reações adversas ocorrendo em ≥ 5% de pacientes e a frequência de reações adversas por infusão. Todas as reações no local de infusão foram *a priori* consideradas associadas ao medicamento.

Tabela 9-5: Reações Adversas Mais Frequentes (≈5% de pacientes) por Paciente e Infusão na fase SC

Reações Adversas (≈ 5% de pacientes)	N° de Pacientes n=32 (%)	N° de Reações Adversas (Taxa ^a)
Reações no Local da Infusão	24 (75%)	427 (0.59)
Reações Adversas no Local de Não Infusão		
Dor de Cabeça	4 (13%)	21 (0.03)
Artralgia	2 (6.3%)	4 (0.01)
Fadiga	2 (6.3%)	3 (≈0.01)
Pirexia	2 (6.3%)	2 (≈0,01)

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/02/2019	0144301191	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
08/03/2024	N/A	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/03/2024	N/A	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	Harmonização de textos em conformidade com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 768 de 12 de dezembro de 2022.	N/A	1G SOL INJETAVEL FA 10ML; 2,5G SOL INJETAVEL FA 25ML; 5G SOL INJETAVEL FA 50ML; 10G SOL INJETAVEL FA 100ML; 20G SOL INJETAVEL FA 200ML