MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

IG VENA

Imunoglobulina humana (IVIg)

APRESENTAÇÕES:

Solução para infusão

Cada frasco de 20mL de solução para infusão contém: 1,0g de imunoglobulina humana

Cada frasco com alça de 50mL de solução para infusão contém: 2,5g de imunoglobulina humana

Cada frasco com alça de 100mL de solução para infusão contém: 5g de imunoglobulina humana

Cada frasco com alça de 200mL de solução para infusão contém: 10g de imunoglobulina humana

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

1mL de solução contém:
Imunoglobulina humana.....…….....… 50mg
Excipientes: Maltose e Água para Injetáveis.
A solução contém 50mg/mL de proteina humana da qual pelo menos 95% é imunoglobulina G (IgG).

As subclasses da IgG têm a seguinte distribuição:
IgG_1 62,1 %
IgG_2 34,8 %
IgG_3 2,5 %
IgG_4 0,6 %

O teor máximo de IgA é de 50 microgramas/mL
Produzido a partir de plasma de doadores humanos.
Excipientes com efeito conhecido: maltose, água para injetáveis.
O produto contém 100 mg de maltose por mL.
Este medicamento contém 3 mmol/L (ou 69 mg) de sódio. Deve ser levado em consideração pelos pacientes em uma dieta controlada de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. **INDICAÇÕES**

Terapia de reposição em adultos, crianças e adolescentes (0-18 anos) em:

• Síndromes de imunodeficiência primária com a produção de anticorpos diminuída.
• Hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com leucemia linfocítica crônica, nos quais os antibióticos profiláticos falharam.
• Hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com mieloma múltiplo em fase de platô que não responderam à imunização contra pneumococos.
• Hipogamaglobulinemia em pacientes após o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).
• AIDS congênita com infecções bacterianas recorrentes.

Imunomodulação em adultos, crianças e adolescentes (0-18 anos) em:

• Trombocitopenia imune primária (TIP), em pacientes com alto risco de hemorragia ou antes de cirurgia para corrigir a contagem de plaquetas.
• Síndrome de Guillain-Barré.
• Doença de Kawasaki.

Poliradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PDIC):

A segurança e eficácia de Ig Vena não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com PDIC com menos de 18 anos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados de segurança pré-clínica

As imunoglobulinas são constituintes normais do corpo humano. Além disso, como a administração de imunoglobulinas em estudos com animais podem levar à formação de anticorpos, os dados de segurança pré-clínica são limitados. No entanto, os estudos limitados em animais não revelaram riscos especiais para os seres humanos, com base em estudos de toxicidade agudo e sub-agudo.

Eficácia e segurança clínica

Quatro ensaios clínicos foram realizados com Ig Vena: três ensaios clínicos sobre eficácia e segurança em pacientes com Imunodeficiência Primária (PID), Trombocitopenia Imune (TIP) e Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PDIC); e um estudo sobre segurança e tolerância de Ig Vena a taxas de infusões aumentadas em pacientes com imunodeficiência (ID) ou PTI.

Um estudo prospectivo de fase III, aberto, em doentes com síndromes de imunodeficiência primária (KB028) avaliou o perfil farmacocinético de Ig Vena como o objetivo principal. Os objetivos secundários foram eficácia terapêutica em termos de profilaxia de episódios de infecção e segurança em termos de tolerância a curto prazo. Quinze pacientes de 16 inscritos, com idades entre 28-60 anos, foram avaliados quanto à eficácia e foram tratados por 24 semanas com Ig Vena (total de 140 infusões).

O perfil farmacocinético da Ig Vena mostrou uma meia-vida terminal bastante consistente com os dados relatados na literatura, sendo 26,4 dias. Um paciente desenvolveu pneumonia após 18 semanas de terapia com Ig Vena, mas este paciente sofreu de graves infecções pulmonares também nos 10 anos anteriores. Nenhuma infecção grave foi relatada para os outros pacientes inscritos.

Os dados gerados no estudo KB028 indicam que o Ig Vena é seguro e eficaz para o tratamento de síndromes de imunodeficiência primária.

O estudo PTI (KB027) foi um estudo prospectivo de fase III, aberto, para a avaliação da eficácia e tolerabilidade da Ig Vena em doentes adultos com Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica. O objetivo primário foi a avaliação do aumento da contagem de plaquetas. Os objetivos secundários foram: redução de eventos hemorrágicos, duração da resposta plaquetária e incidência de EAs. Quinze pacientes receberam uma dose total de 2g/kg cada, subdividida em cinco infusões diárias de 400 mg/kg em dias consecutivos. Um segundo ciclo de 2g/kg de peso corporal foi administrado a um paciente nos primeiros 14 dias. O número total de infusões aplicadas foi de 80.

Todos os pacientes incluídos obtiveram uma contagem plaquetária $\geq 50x10^9$ /L, exceto um que recebeu um segundo ciclo de terapia, mas não atingiu a contagem de plaquetas alvo (taxa de resposta 93,3%, IC 90% de 68,1 a 99,8). Nenhum evento adverso foi relatado.

Os resultados obtidos no estudo KB027 forneceram evidências de tolerabilidade e eficácia terapêutica de Ig Vena em pacientes com PTI.

No estudo de fase III KB057 para a avaliação da tolerabilidade e segurança de Ig Vena a taxas de infusão aumentadas, foram inscritos 43 pacientes adultos: 38 ID e 5 pacientes PTI que receberam Ig Vena nas dosagens aprovadas de acordo com ambas as indicações.Trinta e sete pacientes com DI foram observados em três infusões e um paciente com ID em duas infusões. Quatro pacientes com PTI receberam a dose planejada em mais de 2 infusões diárias, enquanto um paciente foi infundido durante 3 dias (total de 124 infusões).Na infusão 2, 28 pacientes de 43 foram infundidos na velocidade máxima de 8ml/kg/h; 13 pacientes de 43 atingiram apenas uma velocidade máxima de infusão de 6ml/kg/h, porque sua infusão foi concluída antes que pudessem ser aumentados até o próximo incremento na velocidade de infusão. Durante o ensaio clínico, dois pacientes não atingiram 8mL/kg/h porque desenvolveram três eventos adversos durante a infusão em menores taxas de infusão.

Os resultados obtidos neste estudo mostram que o Ig Vena administrado em velocidade de infusão aumentada foi bem tolerado tanto em pacientes com ID como naqueles com PTI e que a velocidade de infusão poderia ser aumentada até um máximo de 6ml/kg/h e, em um número limitado de pacientes, a 8mL/kg/h.

Reações adversas a medicamentos foram relatadas em menos de 10% dos pacientes com ID e foram reações geralmente relacionadas com a administração IVIg (por exemplo, pirexia, dor nas costas, mialgia, astenia, sonolência e fadiga).

Não foi relatada nenhuma RAM grave, assim como reações locais no local da infusão.

Ensaio clínico realizado com Ig Vena em doentes com Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica (PDIC):

O estudo de fase III controlado duplo-cego sobre a tolerabilidade e eficácia do tratamento a longo prazo com altas doses de imunoglobulinas intravenosas *versus* altas doses de metilprednisolona intravenosa (PIMI) em CIDP (KB034) foi conduzido de um total de 46 pacientes adultos CIDP, randomizados para receber Ig Vena (dosagem: 2g/Kg/mês em quatro dias consecutivos por seis meses) ou IVMP (dosagem: 2g/mês em quatro dias consecutivos por seis meses).

Dez dos 21 pacientes tratados com MIP (47,6%) completaram os seis meses do estudo, comparados aos 21/24 da Ig Vena (87,5%) (p=0,0085). A probabilidade cumulativa de descontinuação do tratamento foi significativamente maior com a MIV que com a Ig Vena aos 15 dias, dois meses e seis meses. Dos 11 pacientes que descontinuaram a PIV, oito o fizeram por piora progressiva após início do tratamento (cinco pacientes) ou falha em melhorar após dois ciclos de tratamento (três pacientes), enquanto um apresentou eventos adversos (gastrite) (9,1%) e dois voluntariamente retiraram-se (18,2%). Três pacientes interromperam Ig Vena para piora progressiva após o início da terapia (dois pacientes), ou ausência de melhora após dois ciclos terapêuticos (um paciente). Todos os pacientes que pioraram ou não melhoraram após o tratamento com IVMP ou IVIg foram transferidos para a terapia alternativa, enquanto os três pacientes que descontinuaram a terapia IVMP por evento adverso ou que se retiraram voluntariamente após a IVMP recusaram a terapia adicional.
A segurança e eficácia de Ig VENA não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com PDIC com menos de 18 anos.

Os resultados referentes aos desfechos secundários do estudo estão resumidos na tabela abaixo (diferenças estatisticamente significativas em negrito):

	Intenção de tratar a população (ITT)			*Por protocolo de população (PP)*		
Pontos de extremidade secundários	**IgVENA 10 g/200 mL**	**MPIV**	**Valor-p**	**IgVENA 10 g/200 mL**	**MPIV**	**Valor-p**
Taxa de recidivas *	45.8% (n 11/24)	52.4% (n 11/21)	0.7683	38.1% (n 8/21)	0% (n 0/10)	**0.0317**
Pontuação da soma do MRC [delta (valor p)]	+4.7 (**0.0078**)	+1.8 (0.1250)	0.6148	+4.0 (**0.0469**)	+2.0 (0.5000)	0.5473
NICAT (valor-p)	**0.0004**	0.1877	0.3444	**0.0057**	0.2622	0.9065
Escore vibratório - Maléolo medial direito (valor p)	<0.0001	0.6515	**0.0380**	**0.0009**	0.2160	0.4051
Força de punho direita [delta (valor p)]	+19.4 (**0.0005**)	+5.4 (0.6169)	0.0641	+16.5 (**0.0044**)	+14.7 (**0.0156**)	0.5012

Força de punho esquerda [delta (valor p)]	+16.9 (**0.0011**)	+8.8 (0.1170)	0.1358	+12.7 (**0.0014**)	+10.5 (**0.0156**)	0.3330
Tempo em 10 metros [delta (valor p)]	-3.2 (**0.0025**)	-0.5 (0.2051)	0.0800	-3.5 (**0.0043**)	-2.0 (0.4453)	0.2899
Escala ONLS (valor p)	**0.0006**	0.0876	0.4030	**0.0033**	0.0661	0.8884
Escala Rankin (valor p)	**0.0006**	0.0220	0.3542	**0.0132**	0.2543	0.8360
Escala de Roterdão [delta (valor p)]	+1.4 (**0.0071**)	+1.3 (**0.0342**)	0.6465	+1.1 (**0.0342**)	+1.1 (0.0859)	0.4056
SF-36 QoL	+14.2 (**0.0011**)	+16.7 (**0.0008**)	0.3634	+11.1 (**0.0091**)	+16.0 (0.1094)	0.6518

* ITT: ao longo do estudo (12 meses); PP: fase de acompanhamento (6 meses)

Referências Bibliográficas

• KB027 *Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of the acute phase of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults*

1. Fujisawa K., Tani P., McMillan R.: "Platelet associated Antibody to Glycoprotein lib/Illa from Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura Patients often binds to Divalent Cation Dependent Antigens". Blood 81 (5), 1284-1289, 1993
2. Woods V.L., Kurata Y., Montgomery R.R., Tani P., Mason D.: " Autoantibodies against Platelet Glycoprotein lb in Patients with Chronic Immune Thrombocy1openic Purpura". Blood 64 (1), 156-160, 1894
3. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Busse! JB, Gines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regan DH, Warrier I. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996; 88: 3-40
4. Salama A., Mueller Eckhardt C., Kiefel V.: "Effect of Intravenous lmmunoglobulin in Immune Thrombocytopenia" Lancet JI, 193-195, 1983
5. Imbach P. et al.: High Dose Intravenous Gammaglobulin for Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Childhood" Lancet 1, 1228-1231, 1981
6. Wolf HH et al. Efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of a nanofiltered intravenous immunoglobulin: studies in patients with immune thrombocy1openic purpura and primary immunodeficiencies. Vex Sang 84, 45-53, 2003
7. Ronda N, Hurez V, Kazatchkine MD. Intravenous immunoglobulin therapy of autoimmune and systemic inflammatory diseases. Vex Sang 64, 65-72, 1993
8. Provan D, Newland A. Fifty years of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): management of refractory ITP in adults. Brit J Haematol 118, 933-944, 2002
9. Godeau B et al. Intravenous im munoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. Brit J Haematol 107, 716-719, 1999
10. Stasi R, Provan D Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. Mayo Clin Pree 2004; 79: 504-522
11. Gines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 346 (13), 995-1008, 2002

• KB028 *Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency syndromes*

1. Muscaritoli M, Fanfarillo F, Luzi G, Sirianni MC, Iebba F, Laviano A, Russo M, Aiuti F, Rossi Fanelli F. Impaired nutritional status in common variable immunodeficiency patients correlates with reduced levels of serum IgA and of circulating CD4+ T lymphocytes.Eur J Clin Invest. 2001 Jun;31(6):544-9.
2. Fiorilli M, Carbonari M, Scarpati B, Scano G, Gaetano C, Aiuti F. Immunoglobulins in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med. 1985 Jun;l02(6):862-3

3. Guazzi V, Aiuti F, Mezzaroma I, Mazzetta F, Andolfi G, Mortellaro A, Pierdominici M, Fantini R, Marziali M, Aiuti A. Assessment of thymic output in common variable immunodeficiency patients by evaluation of T cell receptor excision circles.Ciin Exp Immunol. 2002 Aug;l29(2):346-53
4. Taliani G, Guerra E, Rosso R, Badolato MC, Luzi G, Sacco G, Lecce R, De Bae C, Aiuti F. Hepatitis C virus infection in hypogammaglobulinemic patients receiving longterm replacement therapy with intravenous immunoglobulin Transfusion. 1995 Feb;35(2):103-7.
5. Quinti I, Sacco G, el Salman D, Paganelli R, Fiorilli M, Aiuti F, Pandolfi F. Infection with hepatitis C virus. Intravenous gammaglobulin may still infect patients.BMJ. 1994 Mar 26;308(6932):856.
6. Eibl MM, Wedgwood RJ. Intravenous Immunoglobulin: a review. Immunodefic Rev. 1989;1 Suppl:l-42
7. Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. Transfusion 2003; 43: 1460-1480
8. Ribero ML, Fara GM, Del Como G. Duration of tetanus immunity in relation to the number of doses of vaccine. Boll Ist Sieroter Milan 1980; 59: 464-475
9. Buti M, Viladomiu L, Jardi R et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. Am J Nephrol 1992; 12: 144-147
10. Pirofsky B. Intravenous immune globulin therapy in hypogammaglobulinemia. Am J Med 1984; March 30: 53-60
11. Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato GM, Azzari C, Cardinale F, Cazzola G, Consolini R, De Mattia D, Dell'Erba G, Duse M, Fiorini M, Martino S, Martire B, Masi M, Monafo V, Moschese V, Notarangelo LD, Orlandi P, Panei P, Pession A, Pietrogrande MC, Pignata C, Quinti I, Ragno V, Rossi P, Sciotto A, Stabile A; Italian Pediatric Group for XLA-AIEOP. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. Clin Immunol. 2002 Sep;l04(3):221-30

• KB034 *Double-blind controlled phase III study on the tolerability and efficacy of long-term treatment with high doses intravenous immunoglobulins (IVIG) versus high doses IV methylprednisolone (IVMP) in chronic inflammatory demyelinating poliradiculoneuropathy (CIDP)*

1. Hahn AF, Hartung HP, Dyck PJ. (2005). Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In: Dick PJ, Thomas PK, eds. Peripheral neuropathy. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders: 2221-2253.
2. McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG (1987). Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. Brain 110: 1617-1630.
3. Molenaar DSM, van Doorn PA, Vermeulen M (1997). Pulsed high dose dexamethasone treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a pilot study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 62: 388-90.
4. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, et al (1982). Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. Ann Neurol 11: 136-141.
5. Mehndiratta MM, Hughes RAC (2008). Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Review). In: The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software. 6. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, et al (1986). Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. N Eng J Med 314: 461-465.
7.Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al (1996). Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double blind, sham-controlled, cross-over study. Brain 119: 1055-1066.
8. Van Doorn PA, Brand A, Strengers PFW, et al (1990). High dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A double blind, placebo-controlled, cross-over study. Neurology 1990; 40: 209-212.
9. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, et al (1996). Intravenous Immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A double blind, placebo-controlled, cross-over study. Brain 119: 1067-1077.
10. Thompson N, Choudhary P, Hughes RAC, et al (1996). A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol 243: 280-285.
11. Mendell JR, Barohn S, Freimer ML, et al (2001). Randomized controlled trial of IVIG in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology 56: 445-9.
12. Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A, et al (1993). Intravenous immunoglobulin treatment in patients with in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebocontrolled study, J Neurol Neurosug Psychiatry 56:36-9.
13. Van Schaik IN, Winer JB, de Haan R, et al (2002). Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
14. Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C, et al (1985). Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology 35: 1173-1176.
15. Hadden RDM, Sharrack B, Bensa S, et al (1999). Randomized trial of interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology 53: 57-61.
16. Hughes RAC, Gorson KC, Cros D, et al (2010). Intramuscular interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology 74: 651-657.
17. RMC Trial Group (2009). Pilot randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC Trial). Lancet Neurol 8:158164.
18. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al (1994). A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol 36: 838-845.
19. Hughes RAC, Bensa S, Willison HJ, et al (2001). Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol 50: 195-201.

20. Choudhary PP, Hughes RA (1995). Long term treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with plasma exchange or intravenous immunoglobulin. Q J Med 88: 493-502.
21. Lopate G, Pestronk A, Al-Lozi M (2005). Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high-dose intermittent intravenous methylprednisolone. Arch Neurol 62: 249-254.
22. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al (2008). Intravenous immune globulin (10% caprylatechromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomized placebo-controlled trial. Lancet Neurol 7: 136-144.
23. Merkies IS, Bril V, Dalakas MC, et al (2009). Health-related quality-of-life improvementes in CIDP with immunoglobulin IV 10%: the ICE study. Neurology 72: 1337-1344.
24. Van Schaik IN, Eftimov F, Van Doorn PA, et al (2010). Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prdnisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double bilnd randomised controlled trial. Lancet Neurol 9: 245-253.
25. "European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society" guidelines on management of chronic inflammatory demyelinating polyradoculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society (2005). Journal of Peripheral Nervous System 10(3): 220-228.
26. Cocito D, Paolasso I, Antonini G, et al (2010). A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Eur J Neurol 17: 289-294.
27. Van Koningsveld R, Schmitz PIM, van der Meché FGA, et al for the Dutch GBS study group (2004). Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. Lancet 363: 192–196.
28. Muley SA, Kelkar P, Parr GJ (2008). Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with pulsed oral steroids. Arch Neurol 65: 1460-1464.
29. Scudeletti M, Lanza L, Monaco E, et al (1999). Immune regulatory properties of corticosteroids: prednisone induce apoptosis of human T lymphocytes following the CD3 down regulation. Ann NY Acad Sci 876: 164-179.
30. Czock D, Keller F, Rasche FM, et al (2005). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticosteroids. Clin Pharmacokint 44: 61-98.
31. Sapir T, Blank M, Shoenfeld Y (2005). Immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulins as a treatment for autoimmune diseases, cancer and recurrent pregnancy loss. Ann NY Acad Sci 1051: 743-778.
32. Mehndiratta MM, Hughes RAC, Agarwal P (2010). Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. (Review). In: The Cochrane Library, Issue 10.
33. Mahdi-Rogers M, Swan AV, Van Doorn PA, et al. (2010). Immunomodulatory treatment other than corticosteroids immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Review). In: The Cochrane Library; Issue 11.

• KB057 *Tolerability and safety evaluation of the administration of Ig Vena at high infusion rates. Open label phase III study*
1. Bauhofer A, Dietrich RL, Schmeidl R. Safety monitoring of the intravenous immunoglobulin preparation Intratect® in primary and secondary immunodeficiencies: a prospective non-interventional study. Int J Clin Pharmacol Ther 2014; 53 (1): 21-30.
2. Jolles S, Orange JS, Gardulf A, Stein MR, Shapiro R, Borte M, Berger M. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualisation of care in patients with primary immunodeficiency disease.Clin Exp Immunol 2014; 179 (2): 146-160.
3. McCormack PL. Immune globulin (human) 10 % liquid: areviewof its use inprimaryimmunodeficiency disorders. BioDrugs 2013;27 (4): 393-400.
4. Saeedian M, Randhawa I. Immunoglobulin Replacement Therapy: A Twenty-Year Review and Current Update. Int Arch Allergy Immunol. 2014 Jul 10;164(2):151-166.
5. Imbach P. Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, Rossi E, Schöni M, Vest M, Wagner HP: High Dose Intravenous Gammaglobulin for Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Childhood. Lancet 1981; 1: 1228-1231.
6. Dash CH, Gillanders KR, Stratford Bobbitt ME, Gascoigne EW, Leach SJ. Safety and Efficacy of Gammaplex® in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ClinicalTrials.gov NCT00504075). PLoS One2014;9 (6): e96600.
7. Costa-Carvalho BT, Lin M, Solé D, Carneiro-Sampaio MM, Sorensen RU, Naspitz CK: Metabolic and hematologic changes occurring after rapid intravenous infusion of gammaglobulin in patients with antibody deficiency syndromes. Sao Paulo Med J 1998; 116 (5): 1815-20.
8. Sleasman JW, Duff CM, Dunaway T, Rojavin MA, Stein MR: Tolerability of a New 10% Liquid Immunoglobulin for Intravenous Use, Privigen®, at Different Infusion Rates". J Clin Immunol 2010; 30:442-448.
9. Kriván G, Königs C, Bernatowska E, Salama A, Wartenberg-Demand A, Sonnenburg C, Linde R. An open, prospective trial investigating thepharmacokinetics andsafety, and thetolerability of escalatinginfusion rates of a 10% human normal immunoglobulin for intravenous infusion (IVIg), BT090, in patients with primary immunodeficiency disease. Vox Sang 2015; May 7.
10.Stein MR, Nelson RP, Church JA, Wasserman RL, Borte M, Vermylen C, Bichler J; IgPro10 in PID: Safety and Efficacy of Privigen®, a Novel 10% Liquid Immunoglobulin Preparation for Intravenous Use, in Patients with Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol 2009; 29: 137-144.
11.Palabrica FR, Kwong SL, Padua FR. Adverse events of intravenous immunoglobulin infusions: a ten-year retrospective study. Asia Pac Allergy 2013; 3 (4): 249-256.

12.Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y: "Intravenous immunoglobulin - Adverse effects and safe administration. Clin Rev Allergy Immunol2005;29 (3): 173-84.
13.Gelfand EW, Hanna K, Safety and tolerability of increased rate of infusion of intravenous immunoglobulin G, 10% in antibody-deficient patients. J Clin Immunol 2006; 26(3):28490. 14.Dellepiane RM. et al.: "Tollerabilità delle immunoglobuline per uso endovenoso: focus sulle reazioni avverse". Rivista di immunologia e allergologia pediatrica 2010; 06: 23 –34.
15.Ware JE & Sherbourne CD: "The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection". Med Care 1992; 30: 473–83.
16.Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
17.Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg)" (EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 2).
18.Heizmann M. et al.: "Safety and tolerability of Privigen®, an intravenous immunoglobulin product, at high infusion rate in secondary immunodeficiency". Onkologie 2010; 33 (suppl 6): 52 (P187).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1. Características farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: soros imunológicos e imunoglobulinas: imunoglobulinas humana, para administração intravascular; código ATC: J06BA02.
A imunoglobulina humana contém principalmente a imunoglobulina G (IgG), com um amplo espectro de anticorpos contra agentes infecciosos.
A imunoglobulina humana normal contém os anticorpos IgG presentes na população normal. Geralmente é preparado a partir de plasma agrupado de não menos que 1000 doações. Tem uma distribuição de subclasses de imunoglobulina G proporcionalmente à do plasma humano nativo. As doses adequadas deste medicamento podem restaurar níveis anormalmente baixos de imunoglobulina G para valores normais.
O mecanismo de ação em outras indicações além da terapia de reposição não está totalmente elucidado, mas inclui efeitos imunomoduladores.

<u>População pediátrica</u>

Dados publicados relacionados a estudos de eficácia e segurança não revelaram grandes diferenças entre adultos e crianças que sofrem do mesmo distúrbio.

3.2. Propriedades farmacocinéticas

A imunoglobulina humana é imediatamente e completamente disponível na circulação do receptor após a administração intravenosa. Ele é distribuído de forma relativamente rápida entre o plasma e o fluido extravascular, após cerca de 3-5 dias, o equilíbrio é atingido entre os compartimentos intra e extravascular.
A imunoglobulina humana tem uma meia-vida de cerca de 26 dias. Esta meia-vida pode variar de paciente para paciente, em particular na imunodeficiência primária.

Os complexos IgG e IgG são degradados nas células do sistema retículo-endotelial.

<u>População pediátrica</u>

Os dados publicados relacionados aos estudos farmacocinéticos não revelaram grandes diferenças entre adultos e crianças que sofrem do mesmo distúrbio. Não existem dados sobre as propriedades farmacocinéticas em pacientes com PDIC.

A segurança e eficácia de Ig Vena não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com PDIC com menos de 18 anos..

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados no item composição do medicamento.
- Hipersensibilidade às imunoglobulinas humanas, especialmente em pacientes com anticorpos contra IgA.

Advertências e precauções especiais de utilização

Determinadas reações adversas graves podem estar relacionadas com a taxa de infusão. A taxa de infusão recomendada deve ser rigorosamente seguida. Os pacientes devem ser monitorados de perto e cuidadosamente observados para quaisquer sintomas durante o período de infusão.

Algumas reações adversas podem ocorrer com maior frequência:

• em caso de alta taxa de infusão
• em pacientes que recebem imunoglobulina humana pela primeira vez ou, em casos raros, quando o produto imunoglobulina humana é trocado ou quando houve um longo intervalo desde a perfusão anterior.

As complicações potenciais podem frequentemente ser evitadas, garantindo que os pacientes:

• não são sensíveis à imunoglobulina humana, injetando inicialmente o produto lentamente (taxa de administração de 0,46-0,92ml/kg/h);
Em caso de reação adversa, a taxa de administração deve ser reduzida ou a infusão interrompida. O tratamento necessário depende da natureza e da gravidade da reação adversa.
Em caso de choque, o tratamento médico padrão para choque deve ser implementado.

Em todos os pacientes, a administração de IVIg requer:

• hidratação adequada antes do início da infusão de IVIg
• monitoramento da excreção urinária
• monitorização dos níveis de creatinina sérica
• evitar a utilização concomitante de diuréticos de alça.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento contém 100 mg de maltose por mL como um excipiente. A interferência da maltose em ensaios de glicose no sangue pode resultar em leituras falsamente elevadas de glicose e, consequentemente, na administração inadequada de insulina, resultando em hipoglicemia, risco de vida e morte. Além disso, casos de hipoglicemia verdadeira podem ficar sem tratamento se o estado hipoglicêmico estiver mascarado por leituras falsamente elevadas de glicose. Para mais detalhes, veja o item **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**.

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade verdadeira são raras. Elas podem ocorrer em pacientes com anticorpos anti-IgA.
IVIg não é indicado em pacientes com deficiência seletiva de IgA, onde a deficiência de IgA é a única anormalidade de preocupação.
Raramente, a imunoglobulina humana normal pode induzir uma queda da pressão arterial com reação anafilática, mesmo em pacientes que toleraram o tratamento prévio com imunoglobulina humana.

Tromboembolismo

Há evidências clínicas de associação entre a administração de IVIg e eventos tromboembólicos, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (incluindo derrame), embolia pulmonar e trombose venosa profunda, que se supõe estarem relacionadas a um aumento relativo da viscosidade sanguínea através do alto influxo de imunoglobulina em pacientes de risco. Deve-se ter cautela ao prescrever e infundir IVIg em pacientes obesos e em pacientes com fatores de risco pré-existentes para eventos trombóticos (como idade avançada, hipertensão arterial, diabetes mellitus e história de doença vascular ou episódios trombóticos, pacientes com doença trombofílica adquirida ou hereditária, os pacientes com períodos prolongados de imobilização, pacientes gravemente hipovolêmicos, pacientes com doenças que aumentam a viscosidade do sangue).
Em pacientes com risco de reações adversas tromboembólicas, os medicamentos IVIg devem ser administrados à uma taxa mínima de perfusão e dose praticável.

Insuficiência renal aguda

Os casos de insuficiência renal aguda foram relatados em pacientes recebendo terapia IVIg. Na maioria dos casos, foram identificados fatores de risco, tais como insuficiência renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, excesso de peso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes ou idade acima de 65 anos.
Em caso de insuficiência renal, adescontinuação de IVIg deve ser considerada. Embora esses relatos de disfunção renal e insuficiência renal aguda tenham sido associados ao uso de muitos dos produtos de IVIg licenciadas contendo vários excipientes, tais como sacarose, glicose e maltose, aqueles contendo sacarose como estabilizante representaram uma parcela desproporcional do número total. Em pacientes em risco, o uso de produtos de IVIg, que não contenham esses excipientes, pode ser considerado. Ig Vena contém maltose (ver excipientes acima).
Em pacientes com risco de insuficiência renal aguda, os produtos IVIg devem ser administrados na taxa mínima de infusão e dose praticável.

Síndrome de Meningite Asséptica (SMA)

A Síndrome de Meningite Asséptica tem sido relatada como associada ao tratamento com IVIg.
A interrupção do tratamento IVIg resultou em remissão de SMA em vários dias sem sequelas. A síndrome geralmente começa dentro de algumas horas e 2 dias após o tratamento com IVIg. Estudos de líquido cefalorraquidiano são frequentemente positivos com pleocitose até várias milhares de células por mm^3, predominantemente da série granulocítica, e níveis elevados de proteína até várias centenas de mg/dl.
SMA pode ocorrer mais frequentemente em associação com doses altas (2g/kg) de tratamento com IVIg.

Anemia hemolítica

Imunoglobulinas humanas podem conter anticorpos de grupo sanguíneo, que podem atuar como hemolisinas e induzir in vivo o revestimento de glóbulos vermelhos com imunoglobulina, provocando uma reação direta positiva à antiglobulina Teste de Coombs e, raramente, hemólise. Anemia hemolítica pode se desenvolver subsequentemente ao tratamento com IVIg devido ao sequestro de hemácias aumentadas (RBC). Os receptores de IVIg devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas clínicos de hemólise.

Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão (TRALI)

Em pacientes que recebem IVIg, houve alguns relatos de edema pulmonar não cardiogênico agudo [Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão (TRALI)]. A TRALI é caracterizada por hipóxia grave, dispneia, taquipneia, cianose, febre e hipotensão. Os sintomas de TRALI geralmente se desenvolvem durante ou após 6 horas de uma transfusão, geralmente dentro de 1-2 horas. Portanto, os receptores de IVIg devem ser monitorados e a infusão de IVIg deve ser imediatamente interrompida em caso de reações adversas pulmonares. TRALI é uma condição potencialmente fatal que requer gerenciamento imediato de unidades de tratamento intensivo.

Interferência com testes sorológicos

Após a injeção de imunoglobulina, o aumento transitório dos vários anticorpos passivamente transferidos no sangue do paciente pode resultar em resultados positivos enganosos no teste sorológico.
A transmissão passiva de anticorpos contra antígenos de eritrócitos, por exemplo, A, B, D pode interferir com alguns testes sorológicos para anticorpos de glóbulos vermelhos, por exemplo, o Teste Direto de Antiglobulina (DAT) - teste direto de Coombs.

Agentes transmissíveis

As medidas padrões para prevenir infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano incluem a seleção de doadores, triagem de doações individuais e *pools* de plasma para marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas efetivas de fabricação para a inativação/remoção de vírus.
Apesar disso, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isso também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros patógenos.
As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus envelopados tais como HIV, HBV, HCV e para o vírus HAV não envelopado.
As medidas tomadas podem ser de valor limitado contra vírus não envelopado, como o parvovírus B19.
Existe uma experiência clínica tranquilizadora em relação à falta de transmissão de hepatite A ou parvovírus B19 com imunoglobulinas e se assume que o conteúdo de anticorpos contribui de forma importante para a segurança viral.
Recomenda-se fortemente que, sempre que Ig Vena seja administrada a um doente, o nome e o número do lote do produto sejam registrados, de forma a manter uma ligação entre o doente e o lote do produto.

População pediátrica

Casos de glicosúria foram relatados em pacientes pediátricos após a administração de Ig Vena. Esses eventos geralmente são leves e transitórios, sem sinais clínicos.
Ig Vena contém 100mg de maltose por ml como excipiente. Nos túbulos renais, a maltose é hidrolisada em glicose, que é reabsorvida e geralmente muito pouco é excretada na urina. A reabsorção de glicose é dependente da idade. O aumento transitório da maltose no plasma pode exceder a capacidade renal de reabsorção de açúcar e resultar em teste positivo de glicose na urina.

Fertilidade , gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança deste medicamento para uso na gravidez humana não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados e,

portanto, só deve ser administrado com precaução em mulheres grávidas e lactantes. Demonstrou-se que as imunoglobulinas humanas atravessam a placenta de forma aumentada durante o terceiro trimestre.
A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são esperados efeitos prejudiciais no curso da gravidez ou sobre o feto e o recém-nascido.

Amamentação

As imunoglobulinas são excretadas no leite e podem contribuir para proteger o recém-nascido de patógenos que têm um portal de entrada da mucosa.

Fertilidade

A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são esperados efeitos prejudiciais na fertilidade.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem o conselho do médico ou dentista – CATEGORIA C.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A capacidade de conduzir e utilizar máquinas pode ser prejudicada por algumas reações adversas associadas a Ig Vena. Os pacientes que experimentam reações adversas durante o tratamento devem aguardar que estes cessem antes de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vacinas de vírus vivos atenuados

A administração de imunoglobulina pode comprometer por um período de pelo menos 6 semanas a até 3 meses a eficácia das vacinas de vírus vivos atenuados, como sarampo, rubéola, caxumba e varicela. Após à administração deste medicamento, deve decorrer um intervalo de 3 meses antes da vacinação com as vacinas de vírus vivos atenuados. No caso do sarampo, essa deficiência pode persistir por até 1 ano. Portanto, os pacientes que recebem a vacina contra o sarampo devem ter seu nível de anticorpos verificado.

Teste de glicemia

Alguns tipos de sistemas de teste de glicose no sangue (por exemplo, aqueles baseados nos métodos da pirroloquinolinequinona glicose desidrogenase (GDH - PQQ) ou glicose corante - oxirredutase) interpretam falsamente a maltose (100mg/mL) contidos em Ig Vena como glicose. Isso pode resultar em leituras de glicose falsamente elevadas durante uma infusão e por um período de cerca de 15 horas após o térmico da infusão e, consequentemente, na administração inadequada de insulina, resultando em hipoglicemia com risco de vida ou mesmo fatal. Além disso, casos de hipoglicemia verdadeira podem não ser tratados se o estado hipoglicêmico for mascarado por leituras de glicose falsamente elevadas. Consequentemente, quando se administra Ig Vena ou outros produtos parenterais contendo maltose, a medição de glicose no sangue deve ser feita com um método específico da glicose.
A informação do produto do sistema de teste de glicose no sangue, incluindo o das tiras de teste, deve ser cuidadosamente analisada para determinar se o sistema é apropriado para utilização com produtos parenterais contendo maltose. Se houver qualquer incerteza, entre em contato com o fabricante do sistema de teste para determinar se o sistema é apropriado para uso com produtos contendo maltose .

População pediátrica

Embora estudos de interação específicos não tenham sido realizados na população pediátrica, não são esperadas diferenças entre adultos e crianças.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Prazo de validade do medicamento: 24 meses.

Precauções especiais de conservação

Conservar em refrigerador entre 2°C e 8°C. Mantenha o frasco no cartucho. Não congele.

A solução de Ig Vena deve ser administraa diretamente da embalagem primária, não podendo ser removida do frasco original.

Uma vez que o frasco para infusão tenha sido aberto, o conteúdo deve ser usado imediatamente.

Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O produto deve ser levado à temperatura ambiente ou corporal antes de usar.
A solução deve ser transparente ou ligeiramente opalescente, incolor ou amarelo-pálido.
Soluções que são turvas ou possuem depósitos não devem ser usadas. A solução deve ser inspecionada visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A terapia de reposição deve ser iniciada e monitorizada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da imunodeficiência.

Posologia

A dose e o regime de dose dependem da indicação.
Ig Vena é uma solução pronta para uso. Não foram realizados estudos de compatibilidade da solução de Ig Vena com outras soluções parenterais. Não usar misturada com outras soluções parenterais.
Na terapia de reposição a dose pode necessitar individualização para cada paciente, dependendo da resposta farmacocinética e da resposta clínica. Os seguintes regimes posológicos são indicados como orientação.

Terapia de reposição em síndromes de imunodeficiência primária:

O regime de dose deve atingir um nível mínimo de IgG (medido antes da perfusão seguinte) de pelo menos 5 a 6g/L. Três a seis meses são necessários após o início da terapia para atingir o equilíbrio. A dose inicial recomendada é de 0,4-0,8g/kg administrada uma vez, seguida por, pelo menos, 0,2g/kg, administrada a cada três a quatro semanas. A dose necessária para atingir um nível de 5-6g/L é da ordem de 0,2-0,8g/kg/mês. O intervalo posológico quando o estado estacionário for alcançado varia de 3-4 semanas.
Os níveis mínimos devem ser medidos e avaliados em conjunto com a incidência de infecção. Para reduzir a taxa de infecção, poderá ser necessário aumentar a dose e procurar níveis mínimos mais altos.

Hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com leucemia linfocítica crônica, nos quais antibióticos profiláticos falharam; hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com mieloma múltiplo em fase de platô que não responderam à imunização pneumocócica; AIDS congênitas com infecções bacterianas recorrentes:

A dose recomendada é de 0,2-0,4g/kg a cada três a quatro semanas.

Hipogamaglobulinemia em pacientes após o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas:

A dose recomendada é de 0,2-0,4g/kg a cada três a quatro semanas. Os níveis mínimos devem ser mantidos acima de 5 g/L.

Trombocitopenia mune primária:

Existem dois esquemas de tratamento alternativos:
• 0,8-1g/kg administrado no primeiro dia; esta dose pode ser repetida uma vez no prazo de 3 dias.
•0,4g/kg, administrados diariamente durante dois a cinco dias.
O tratamento pode ser repetido, se ocorrer recidiva.

Síndrome de Guillain-Barré:

0,4g/kg/dia durante 5 dias.

Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PDIC):

Dose inicial: 2g/kg em 4 dias consecutivos; é recomendada a administração da dose inicial a cada 3-4 semanas até que o benefício máximo seja alcançado.
Dose de manutenção: a ser definida pelo médico assistente; recomenda-se que, uma vez atingido o benefício máximo, a dose seja reduzida e a frequência de administração ajustada até que seja identificada a menor dose efetiva de manutenção.
A dose inicial demonstrou ser bem tolerada para um máximo de 7 ciclos de tratamento consecutivao realizados durante um período de 6 meses.

Doença de Kawasaki:

1,6-2,0g/kg devem ser administrados em doses divididas ao longo de 2-5 dias ou de 2,0g/kg em dose única. Os pacientes devem receber tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico.

As recomendações de dosagem estão resumidas na tabela a seguir:

Indicação	**Dose**	**Frequência das injeções**
Terapia de substituição na imunodeficiência primária	- Dose de início: 0.4 – 0.8g/kg - Depois disso: 0.2 – 0.8g/kg	A cada 3 - 4 semanas para obter um nível mínimo de IgG de 5 - 6 g/L
Terapia de substituição na imunodeficiência secundária	0.2 – 0.4g/kg	A cada 3 - 4 semanas para obter um nível mínimo de IgG de 5 - 6 g/L
AIDS congênita	0.2 – 0.4g/kg	A cada 3 - 4 semanas
Hipogamaglobulinémia (<4 g / l) em doentes após transplante alogénico de células-tronco hematopoiéticas	0.2 – 0.4g/kg	A cada 3 - 4 semanas para obter um nível mínimo de IgG acima de 5 g/L
Imunomodulação: Trombocitopenia imune primária	0.8 – 1g/kg Ou 0.4g/kg/d	No 1º dia, possivelmente repetida uma vez em 3 dias Por 2 – 5 dias
Síndrome de Guillain-Barré	0.4g/kg/d	Por 5 dias

Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PDIC) *	- Dose de início: 2g/Kg	Em 4 dias consecutivos a cada 3-4 semanas
	Depois dose de manutenção	Para ser ajustado às necessidades do paciente, veja acima
Doença de Kawasaki	1.6 – 2g/kg ou	Em doses divididas ao longo de 2-5 dias em associação com ácido acetilsalicílico
	2 g/kg	Em dose única em associação com ácido acetilsalicílico

*A dose é baseada na dose utilizada no estudo clínico realizado com o Ig Vena.

Idosos

Experiência em indivíduos com idade acima de 65 anos é limitada.

População pediátrica

A posologia em crianças e adolescentes (0-18 anos) não é diferente da dos adultos, pois a posologia para cada indicação é dada pelo peso corporal e ajustada ao resultado clínico das condições acima mencionadas.

PDIC

Devido à raridade da doença e, consequentemente, o baixo número total de pacientes, existe apenas uma experiência limitada de uso de imunoglobulinas intravenosas em crianças com PDIC; portanto, apenas os dados da literatura estão disponíveis.

A segurança e eficácia de Ig Vena não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com PDIC com menos de 18 anos.

Modo de administração

A imunoglobulina humana normal deve ser administrada por via intravenosa a uma taxa inicial de 0,46-0,92mL/kg/h (10 - 20 gotas por minuto) por 20 - 30 minutos. Se bem tolerada, a taxa de administração pode ser gradualmente aumentada até um máximo de 1,85mL/kg/h (40 gotas/minuto).

Em pacientescom DIP que toleram a taxa de perfusão de 0,92mL/kg/h, a taxa de administração pode ser gradualmente aumentada para 2mL/kg/h, 4mL/kg/h, até um máximo de 6mL/kg/h, a cada 20-30 minutos e somente se o paciente tolerar bem a infusão.

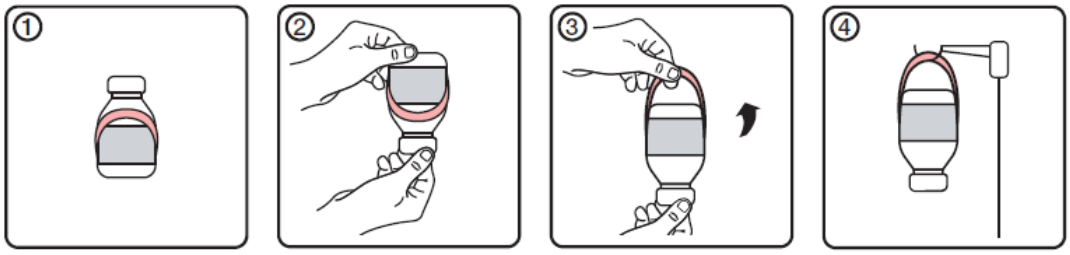
Em geral, as taxas de dosagem e infusão devem ser individualizadas de acordo com as necessidades do paciente. Dependendo do peso corporal, dosagem e ocorrência de reações adversas, o paciente pode não atingir a velocidade máxima de infusão. Em caso de reações adversas, a infusão deve ser imediatamente interrompida e deve ser retomada com a taxa de infusão apropriada para o paciente.

Populações especiais

Em pacientes pediátricos (0 a 18 anos) e idosos (> 64 anos de idade), a taxa de administração inicial deve ser de 0,46 a 0,92mL/kg/h (10 a 20 gotas por minuto) por 20 a 30 minutos. Se bem tolerada e considerando as condições clínicas do paciente, a taxa pode ser gradualmente aumentada até um máximo de 1,85 mL/kg/h (40 gotas/minuto).

O produto deve ser levado a temperatura ambiente ou corporal antes do uso.
A solução deve ser transparente ou ligeiramente opalescente, incolor ou amarelo-pálido.
Soluções que são turvas ou têm depósitos não devem ser usadas.
A solução deve ser inspecionada visualmente para detecção de partículas e descoloração antes da administração.

Instruções para a utilização da alça



1. Status inicial do frasco com a etiqueta suporte

2. Vire o frasco de cabeça para baixo

3. Ative a alça desdobrando-a da etiqueta

4. Pendure o frasco no suporte de infusão

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas como calafrios, dores de cabeça, tontura, febre, vômitos, reações alérgicas, náusea, artralgia, hipotensão arterial e moderada dor lombar pode ocorrer ocasionalmente.

Raramente, a imunoglobulina humana, pode causar queda súbita na pressão arterial e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando o paciente não apresenta hipersensibilidade à administração anterior.

Casos de meningite asséptica reversível e casos raros de reações cutâneas transitórias foram observados com imunoglobulina humana. Reações hemolíticas reversíveis foram observadas em pacientes, especialmente aqueles dos grupos sanguíneos A, B e AB. Raramente, a anemia hemolítica que requer transfusão pode se desenvolver após tratamento com altas doses de IVIg.

Aumento no nível sérico de creatinina sérica e/ou insuficiência renal aguda foram observados.

Muito raramente: reações tromboembólicas como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar e trombose venosa profunda.

A segurança de Ig Vena foi avaliada em quatro ensaios clínicos nos quais um total de 1189 infusões foram administradas. O estudo CIDP envolveu 24 pacientes com Poliradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PDIC) que receberam Ig Vena, perfazendo um total de 840 infusões administradas. No estudo PID, 16 pacientes com imunodeficiência primária (PID) foram inscritos e receberam um total de 145 infusões. O estudo do TIP envolveu 15 indivíduos com trombocitopenia imune (TIP) com um total de 80 infusões administradas. No estudo DI/TIP, 43 pacientes com imunodeficiência (DI) ou TIP foram inscritos e receberam um total de 124 infusões.

<u>Lista de eventos adversos tabulados.</u>

A tabela apresentada abaixo é organizada de acordo com o sistema de classificação MedDRA. (SOC e Nível de Termo Preferencial).

A Tabela 1 mostra as reações adversas dos ensaios clínicos e a Tabela 2 mostra as reações adversas pós-comercialização.

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito raros (< 1/10.000), desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis).

As frequências de efeitos indesejáveis dos ensaios clínicos são baseadas na porcentagem por infusões (número total de infusões: 1189).

As reacções adversas da experiência pós-comercialização estão listadas com uma frequência desconhecida, uma vez que o relato pós-comercialização de reações adversas é voluntário e de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma confiável a frequência destas reações.

Tabela 1 - Frequência de Reações Adversas de Ensaios Clínicos		
Classe de Sistema de Órgãos MedDRA (SOC)	**Termo Preferencial da MedDRA (PT)**	**Freqüência (N° de ADRs/N° de infusões)**
Distúrbios do sistema nervos	Dor de cabeça, sonolência	Raro
Problemas gastrointestinais	Náusea	Raro
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor nas costas	Incomum
	Mialgia	Raro
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Astenia, fadiga, pirexia	Raro

Tabela 2 - Reações adversas pós-comercialização		
MedDRA SOC	**MedDRA PT**	**Freqüência**
Infecções e infestações	Meningite asséptica	Não conhecido
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Hemólise, anemia hemolítica	Não conhecido
Distúrbios do sistema imunológico	Choque anafilático, hipersensibilidade	Não conhecido
Distúrbios psiquiátricos	Estado confusional	Não conhecido

Distúrbios do sistema nervoso	Acidente vascular cerebral, cefaléia, tontura, tremor, parestesia	Não conhecido
Desordens cardíacas	Infarto do miocárdio, cianose, taquicardia, bradicardia, palpitações	Não conhecido
Desordens vasculares	Trombose venosa profunda, embolia, hipotensão, hipertensão, palidez	Não conhecido
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Embolia pulmonar, edema pulmonar, broncoespasmo, dispneia, tosse	Não conhecido
Desordens gastrointestinais	Vômitos, diarréia, náusea, dor abdominal	Não conhecido
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Angioedema, urticária, eritema, dermatite, erupção cutânea, prurido, eczema, hiperidrose	Não conhecido
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia, dor nas costas, mialgia, dor cervical, rigidez musculoesquelética	Não conhecido
Distúrbios renais e urinários	Lesão renal aguda	Não conhecido
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Flebite no local da injeção, pirexia, calafrios, dor torácica, edema facial, mal-estar	Não conhecido
Investigações	A pressão arterial diminuiu, a creatinina no sangue aumentou	Não conhecido

Para segurança em relação aos agentes transmissíveis, ver item sobre **Advertências e precauções especiais de utilização**.

<u>População pediátrica</u>

Espera-se que a frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças sejam os mesmos que encontrados para os adultos.
Glicosúria transitória foi observada após a administração de Ig Vena em pacientes pediátricos. Este evento pode ser devido à maltose contida em Ig Vena e à diferente capacidade dos túbulos renais para reabsorver glicose, que é um mecanismo dependente da idade.

<u>Notificação de suspeitas de reações adversas</u>

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento.

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

10. SUPERDOSE

A sobredosagem pode levar a uma sobrecarga de líquidos e hiperviscosidade, particularmente em pacientes de risco, incluindo pacientes idosos ou pacientes com insuficiência cardíaca ou renal.

População pediátrica

Nenhuma diferença é esperada na população pediátrica (0-18 anos).

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

DIZERES LEGAIS
Registro: 1.7577.0002
Farmacêutica Responsável: Wanessa Barbosa Lima Marques – CRF GO nº: 9667

Produzido por:
Kedrion S.p.A.,
55027 Bolognana, Gallicano (Lucca), ITALY.

Registrado e Importado por:
Kedrion Brasil Distribuidora de Produtos Hospitalares Ltda
Rua Desvio Bucarest nº 615, Qd 255, Lt 11. Setor: Jardim Novo Mundo, Cep: 74.703-100 Goiânia, Goiás.

CNPJ: 09.284.952/0001-59
SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 642 9044.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 15/09/2023.