CSL Behring

Sandoglobulina® Privigen®

imunoglobulina humana

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Solução para infusão

100 mg/mL

CSL Behring

Sandoglobulina® Privigen®
imunoglobulina humana

APRESENTAÇÕES
Sandoglobulina® Privigen® 2,5 g: embalagem com 1 frasco-ampola com 25 mL de solução injetável de imunoglobulina humana (100 mg/mL).
Sandoglobulina® Privigen® 5 g: embalagem com 1 frasco-ampola com 50 mL de solução injetável de imunoglobulina humana (100 mg/mL).
Sandoglobulina® Privigen® 10 g: embalagem com 1 frasco-ampola com 100 mL de solução injetável de imunoglobulina humana (100 mg/mL).

VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada 1 mL da solução contém:
100 mg de proteína plasmática humana[1] com um teor de imunoglobulina (IgG) humana de pelo menos 98% (solução a 10%).
Distribuição das subclasses de IgG (valores médios): IgG_1 69%, IgG_2 26%, IgG_3 3%, IgG_4 2%.
O teor máximo de IgA é de 25 µg/mL.
Excipientes: prolina e água para injetáveis.
[1] Produzida a partir do plasma de doadores humanos.

Sandoglobulina® Privigen® contém traços de sódio (≤ 1 mmol/L).
Sandoglobulina® Privigen® não contém conservantes.
Sandoglobulina® Privigen® não contém carboidratos (açúcares) estabilizadores (por exemplo, sacarose ou maltose).

Os componentes da embalagem primária (frasco-ampola, tampa de borracha, lacre) não contêm látex.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Terapia de reposição em:
Doenças de imunodeficiência primária (IDP) tais como:
- Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congênitas
- Imunodeficiência comum variável
- Imunodeficiência combinada grave
- Síndrome de Wiskott-Aldrich

Mieloma ou leucemia linfocítica crônica com hipogamaglobulinemia secundária grave e infecções recorrentes.
Crianças com infecção congênita por HIV e infecções recorrentes.
Imunomodulação:
- Púrpura trombocitopênica imune (PTI) em crianças ou adultos com alto risco de sangramento ou antes de intervenções cirúrgicas, para corrigir a contagem de plaquetas
- Síndrome de Guillain-Barré
- Doença de Kawasaki

- Polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC)
Transplante alogênico de medula óssea.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

A segurança e a eficácia de **Sandoglobulina® Privigen®** foram investigadas em sete estudos prospectivos, abertos, de braço único, multicêntricos, realizados na Europa (estudos PTI, IDP e PIDC), no Japão (estudos IDP e PIDC) e nos EUA (estudos IDP e PIDC). Dados de segurança e eficácia adicionais foram coletados em um estudo de extensão prospectivo, aberto, de braço único, multicêntrico, realizado nos EUA (extensão do estudo IDP).
Dados adicionais foram coletados em um estudo clínico de segurança pós-autorização (PASS), um estudo observacional multicêntrico em pacientes com diversas condições imunológicas, realizado nos EUA.

IDP

No estudo pivotal, oitenta pacientes entre 3 e 69 anos de idade com imunodeficiência primária (IDP) receberam uma infusão de **Sandoglobulina® Privigen®** a uma dose mediana de 200-888 mg/kg de peso corporal, a cada 3 a 4 semanas por no máximo 1 ano. Com esse tratamento, foram alcançadas as concentrações mínimas constantes de IgG durante todo o período de tratamento, com concentrações médias de 8,84 g/L a 10,27 g/L. A incidência de infecções bacterianas agudas graves foi de 0,08 por paciente por ano (o limite superior de confiança de 97,5% foi de 0,182).
No estudo de extensão ao estudo IDP, como no estudo principal, as doses de **Sandoglobulina® Privigen®** foram administradas em 55 pacientes (dos quais 45 haviam participado do estudo pivotal e 10 eram pacientes novos). Os resultados do estudo pivotal foram confirmados pelo estudo de extensão para a média das concentrações mínimas de IgG (9,31 g/L a 11,15 g/L) e para a taxa de infecções bacterianas agudas (0,018/paciente/ano, o intervalo superior de confiança de 97,5% foi de 0,098).

PTI

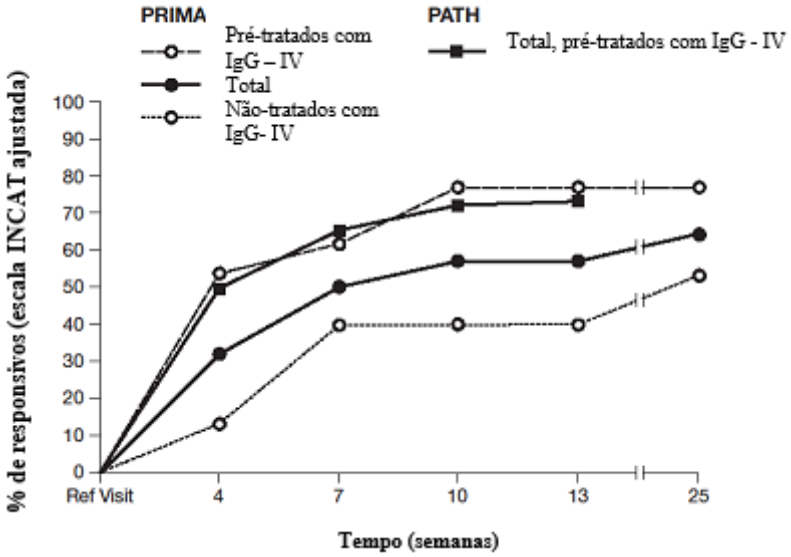
Cinquenta e sete pacientes com idades entre 15 e 69 anos com púrpura trombocitopênica imune (PTI) crônica participaram do segundo estudo. No início, a contagem de plaquetas foi de 20 x 10^9/L. Depois da administração de **Sandoglobulina® Privigen®** a uma dose de 1 g/kg de peso corporal, em 2 dias consecutivos, a contagem de plaquetas subiu para pelo menos 50 x 10^9/L dentro de 7 dias da primeira infusão em 80,7% dos pacientes. Em 43% dos pacientes, esse aumento ocorreu depois de apenas um dia, antes da segunda infusão. O tempo médio até que essa contagem de plaquetas fosse alcançada foi de 2,5 dias. Em pacientes que responderam ao tratamento, a contagem de plaquetas permaneceu ≥ 50 x 10^9/L por um período médio de 15,4 dias.
Em um segundo estudo de PTI, 57 pacientes com PTI (contagem inicial de plaquetas (basal) ≤ 30 x 10^9 /L) com idades entre 18 e 65 anos foram tratados com **Sandoglobulina® Privigen®** a uma dose de 1 g/kg de peso corporal. No dia 3 os pacientes poderiam receber uma segunda dose de 1 g/kg corporal, a qual era obrigatória para pacientes com contagem plaquetária < 50 x 10^9/L. De modo geral, em 42 pacientes (74%) a contagem plaquetária aumentou, pelo menos uma vez, para ≥ 50 x 10^9/L nos primeiros 6 dias depois da primeira infusão, que foi satisfatória no intervalo esperado. Uma segunda dose nos pacientes com contagem plaquetária ≥ 50 x 10^9/L proporcionou um benefício adicional em termos de aumentos maiores e mais duradouros da contagem plaquetária comparado à dose única. Dos pacientes que apresentaram contagem

plaquetária < 50 x 10^9/L após a primeira dose, 30% apresentaram resposta plaquetária ≥ 50 x 10^9 /L após a segunda dose obrigatória.

PIDC

No primeiro estudo prospectivo multicêntrico, aberto de PIDC denominado PRIMA (“Privigen Impact on Mobility and Autonomy study”), 28 pacientes com PIDC (13 pacientes com e 15 pacientes sem pré-tratamento de imunoglobulina intravenosa) foram tratados com uma dose de ataque de 2 g/kg de peso corporal durante 2-5 dias seguida por 6 doses de manutenção de 1 g/kg de peso corporal por 1-2 dias a cada 3 semanas. Os pacientes tratados previamente suspenderam o uso de imunoglobulina intravenosa antes do início do tratamento com **Sandoglobulina®** **Privigen®** até que a deterioração dos sintomas clínicos fosse confirmada com base na escala INCAT (“Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment”). Na escala INCAT ajustada para 10 pontos observou-se uma melhora clinicamente significativa de pelo menos 1-ponto da linha de base para semana de tratamento 25 em 17/28 pacientes (60,7%, intervalo de confiança de 95% 42,41, 76,4). Nove pacientes responderam logo após receber a dose de indução inicial para o tratamento na semana 4 e 16 pacientes na semana 10.

No segundo estudo clínico prospectivo, multicêntrico, randomizado, placebo controlado denominado estudo PATH (“Polyneuropathy and Treatment with Hizentra”), 207 pacientes com PIDC foram tratados com **Sandoglobulina® Privigen®** na fase pré-randomizada do estudo. Todos os pacientes pré-tratados com imunoglobulina intravenosa por pelo menos 8 semanas e com uma dependência à imunoglobulina intravenosa confirmada por evidente deterioração clínica durante a fase de descontinuação de IgG intravenosa por até 12 semanas, receberam uma dose de ataque de 2 g/kg de peso corporal de **Sandoglobulina® Privigen®** seguida de 4 doses de manutenção de 1 g/kg de peso corporal de **Sandoglobulina® Privigen®** a cada 3 semanas por até 13 semanas.
Após a deterioração clínica durante a descontinuação de imunoglobulina intravenosa, a melhora clínica de PIDC foi primariamente definida pela redução de ≥ 1 ponto na escala INCAT ajustada. Medidas adicionais de melhora da PIDC foram o aumento ≥ 4 pontos na escala de incapacidade global construída em Rasch (R-ODS), um aumento médio de ≥ 8 kPa na força de preensão, ou uma soma dos escores MRC ≥ 3 pontos. De modo geral, 91% dos pacientes (188) demonstraram melhora na semana 13 em pelo menos um dos critérios descritos.
Pela escala INCAT ajustada, a taxa de responsivos na semana 13 foi de 72,9% (151/207 pacientes), com 149 pacientes já respondendo na semana 10. Um total de 43 de 207 pacientes atingiu um melhor estado de PIDC como avaliado pela escala INCAT ajustada em comparação aos seus estados de PIDC ao entrarem no estudo. A comparabilidade das taxas de resposta e a média dos escores INCAT ajustada para os pacientes pré-tratados com a imunoglobulina intravenosa nos estudos PRIMA e PATH estão demonstrados na Figura 1 abaixo.



IgG-IV: imunoglobulina via intravenosa, Ref Visit: visita de referência.

A média da melhora no final do período do tratamento, comparado ao valor da visita de referência foi de 1,4 pontos no estudo PRIMA (1,8 pontos nos pacientes pré-tratados com IgG via intravenosa) e 1,2 pontos no estudo PATH.

No estudo PRIMA, a porcentagem de pacientes responsivos na escala geral do Conselho de Pesquisa Médica (MRC) (definido como um aumento de ≥ 3 pontos) foi de 85% (87% dos pacientes não tratados com imunoglobulina via intravenosa e 82% dos pacientes pré-tratados com IgG intravenosa) e 57% no PATH. O tempo mediano geral para a primeira resposta da soma da escala MRC no PRIMA foi de 6 semanas (6 semanas para pacientes não tratados com IgG via intravenosa e 3 semanas nos pacientes pré-tratados com IgG intravenosa) e 9,3 semanas no estudo PATH. A soma na escala MRC no PRIMA melhorou em 6,9 pontos (7,7 pontos para pacientes não tratados com IgG via intravenosa e 6,1 pontos para pacientes pré-tratados com IgG via intravenosa) e em 3,6 pontos no PATH.
A força de preensão na mão dominante melhorou em 14,1 kPa (17,0 kPa para pacientes não tratados com IgG via intravenosa e 10,8 kPa para pacientes pré-tratados com IgG intravenosa) no estudo PRIMA, enquanto no PATH a força de preensão na mão dominante melhorou em 12,2 kPa. Para a mão não dominante, resultados similares foram observados em ambos os estudos, PRIMA e PATH.
O perfil de eficácia e segurança nos estudos PRIMA e PATH em pacientes com PIDC são comparáveis, de modo geral.
Em um estudo clínico de segurança pós-autorização (PASS) observacional baseado em coorte hospitalar, o risco de anemia hemolítica seguida da terapia de **Sandoglobulina® Privigen®** foi avaliado em pacientes com diversas condições imunológicas de 01 de janeiro de 2008 a 30 de abril de 2019. O risco de anemia hemolítica foi analisado antes (linha de base) e após a implementação do plano de minimização de risco, a introdução da cromatografia de imunoafinidade (IAC) no processo de fabricação da **Sandoglobulina® Privigen®**. Uma redução estatisticamente significativa de 89% na taxa de incidência de anemia hemolítica (baseado em uma taxa de incidência de 0,11; ajustado para o ambiente hospitalar/ambulatorial, idade, gênero, dose e indicação de uso; valor-p unilateral < 0,01) foi observada após a implementação da etapa de IAC, em comparação com a linha de base:

	Linha de base	IAC
Período[ϕ]	01 de janeiro de 2008- 31 de dezembro de 2012	1 de outubro de 2016- 30 de abril de 2019
Mediana de títulos anti-A[£]	1:32	1:8
Mediana de títulos anti-B[£]	1:16	1:4
Casos prováveis de anemia hemolítica[α]	47	4
Número de pacientes (n)	n= 9.439	n= 7.759
Taxa de incidência bruta de risco de prováveis casos de anemia hemolítica por 10.000 pacientes-dias	0,74 95% IC[&]: 0,54-0,98	0,08 95% IC: 0,02-0,20
Taxa de redução de incidência de prováveis casos de anemia hemolítica X linha de base	-	89%
Proporção ajustada[ʒ] da taxa de incidência de anemia hemolítica X linha de base	-	0,11 95% IC: 0,04-0,31, valor-p unilateral: <0,01

[ϕ] A exclusão de doadores de plasma com altos títulos de anti-A, realizados entre 01 de outubro de 2013 e 31 de dezembro de 2015, como medida inicial de minimização de risco para anemia hemolítica indicaram uma redução de 38% na probabilidade de incidência de anemia hemolítica versus a linha de base, e foi subsequentemente substituído pela etapa de IAC no processo de fabricação da **Sandoglobulina® Privigen®**, como observado acima.
[£] Mediana do título de isoaglutinina quantificadas a partir do método de teste direto, como descrito na Ph.Eur
[α] Prováveis casos de anemia hemolítica: definido por um diagnóstico específico de hospital no momento da liberação do paciente, para anemia hemolítica e ocorrência durante o intervalo de tempo entre a primeira infusão até 30 dias depois de sua última infusão, se >1 infusão foi administrada.
[&] Intervalo de confiança
[ʒ] Ajustado para: ambiente hospitalar/ambulatorial, idade, gênero, dose e indicação de uso do produto **Sandoglobulina® Privigen®.**

A redução na taxa de incidência de prováveis anemias hemolíticas após a implementação da IAC versus a linha de base foi especialmente observada em pacientes tratados com doses de **Sandoglobulina® Privigen®** ≥ 0,75 g/kg de peso corporal.
Adicionalmente, 28 pacientes pediátricos com PIDC < 18 anos de idade foram identificados durante todo o período do estudo, de 01 de janeiro de 2008 a 30 de abril de 2019. Nenhum dos pacientes que tiveram um total de 486 administrações de **Sandoglobulina® Privigen®** experienciaram anemia hemolítica, SMA, insuficiência renal aguda, reação anafilática grave ou tromboembolismo. Dois pacientes tiveram uma reação anafilática moderada, equivalente a 0,4% de todas as administrações de **Sandoglobulina® Privigen®**.

Referências

1. Schaik, INV; Geloven NV, Bril V, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Mielke O, Cornblath DR, Merkies ISJ. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (The PATH Study): study protocol for a randomized controlled trial. BioMed Central.2016; 17:345. doi: 10.1186/s13063-016-1466-2
2. An open-label, prospective, multicenter study to investigate the specificity of in vivo antibody binding to red blood cells in subjects with chronic ITP treated with IgPro10 who have shown signs of haemolysis. (IgPro10_4001) CSL Behring AG.
3. Léger JM, Bleecker JLD, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, Stelmasiak Z, Mielke O, Tackenberg B, Shebl A, Bauhofer A, Zenker O, Merkies ISJ; on behalf of the PRIMA study investigators. Efficacy and safety of Privigen® in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). Journal of the Peripheral Nervous System. 2013; 18:130–140.
4. Stein MR; Nelson RP, Church JA, Wasserman RL, Borte M, Vermylen C, Bichler J, for the IgPro10 in PID study group. 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. doi: 10.1007/s10875-008-9231-2
5. T. Robak, A. Salama, L. Kovaleva, Y. Vyhovska, S. V. Davies, M. G. Mazzucconi, O. Zenker, P. Kiessling & The International Privigen® in ITP Study Group (2009) Efficacy and safety of Privigen®, a novel liquid intravenous immunoglobulin formulation, in adolescent and adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura, Hematology, 14:4, 227-236, DOI: 10.1179/102453309X439773
6. Sleasman JW, Duff CM, Dunaway T, Rojavin MA, Stein MR. Tolerability of a New 10% Liquid Immunoglobulin for Intravenous Use, Privigen®, at Different Infusion. J Clin Immunol. 2010. 30:442–448. doi: 10.1007/s10875-010-9373-x.
7. Luo D, Baheti G, Tortorici MA, Hofmann J, Rojavin MA. Pharmacometric Analysis of IgPro10 in Japanese and Non-Japanese Patients With Primary Immunodeficiency. Clinical Therapeutics. 2020. 42:196-209.e5
8. Privigen® Use and Haemolytic Anaemia in Adults and Children and the Privigen® Safety Profile in Children with CIDP – An Observational Hospital-Based Cohort Study in the US. (PASS IgPro10_5003) CSL Behring AG.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Sandoglobulina® Privigen® contém imunoglobulina humana para administração intravenosa.

Propriedades farmacodinâmicas

Sandoglobulina® Privigen® é preparada com o plasma de 1000 ou mais doadores humanos. O processo de fabricação de **Sandoglobulina® Privigen®** inclui as seguintes etapas: precipitação da fração de IgG do plasma em etanol, seguida de fracionamento em ácido octanóico e incubação em pH 4. Os processos seguintes de purificação compreendem: filtração, cromatografia de troca iônica, cromatografia de imunoafinidade para reduzir especificamente os anticorpos dos grupos A e B (isoaglutininas A e B), ver item **2. Resultados de Eficácia** e item **9. Reações Adversas**) e uma etapa de filtração que pode remover partículas de até 20 nanômetros.

Sandoglobulina® Privigen® contém principalmente imunoglobulina tipo G (IgG) com um amplo espectro de anticorpos funcionalmente intactos contra agentes infecciosos. Na terapia de reposição, doses adequadas de **Sandoglobulina® Privigen®** podem restaurar níveis anormalmente baixos de IgG para a faixa normal e, assim, ajudar na prevenção de infecções.

A distribuição de subclasses de IgG em **Sandoglobulina® Privigen®** corresponde à distribuição normal do plasma humano. Tanto a função Fc como a Fab das moléculas de IgG são preservadas. A capacidade das partes Fab de ligar antígenos foi demonstrada por métodos bioquímicos e biológicos. A função Fc foi testada com ativação do complemento e com a ativação do leucócito mediado pelo receptor de Fc. A inibição da ativação do complemento induzida pelo complexo imune ("scavenging", uma função anti-inflamatória das imunoglobulinas intravenosas) é preservada na **Sandoglobulina® Privigen®**.
Sandoglobulina® Privigen® não causa ativação não-específica do sistema do complemento ou da pré-calicreína.

O mecanismo de ação nas indicações, exceto na terapia de reposição, ainda não foi totalmente elucidado, mas inclui efeitos imunomoduladores.

População pediátrica
Não foram observadas diferenças nas propriedades farmacodinâmicas e perfil de segurança entre os pacientes adultos e os pediátricos.

Propriedades farmacocinéticas
Absorção
Após a administração intravenosa, **Sandoglobulina® Privigen®** está imediatamente e completamente biodisponível na corrente sanguínea do paciente.

Distribuição
Sandoglobulina® Privigen® é distribuída de forma relativamente rápida entre o plasma e o líquido extravascular. O equilíbrio entre os compartimentos intravascular e extravascular é alcançado depois de aproximadamente 3 a 5 dias.

Eliminação
A IgG e os complexos de IgG são clivados no sistema reticuloendotelial. A meia-vida pode variar de paciente para paciente.
Os parâmetros farmacocinéticos de **Sandoglobulina® Privigen®** foram determinados nos estudos clínicos realizados em pacientes com imunodeficiência primária (ver item **2. Resultados de Eficácia**). Vinte e cinco pacientes (entre 13 e 69 anos de idade) no estudo pivotal e 13 pacientes (entre 9 e 59 anos de idade) na extensão deste estudo participaram da investigação farmacocinética (ver a tabela abaixo).
A meia-vida em pacientes da imunodeficiência primária no estudo pivotal foi de 36,6 dias, e de 31,1 dias no estudo de extensão.
Parâmetros farmacocinéticos de **Sandoglobulina® Privigen®** em pacientes com imunodeficiência primária:

Parâmetro	Estudo Pivotal (n=25) Mediana (variação)	Estudo de extensão (n=13) Mediana (variação)
$C_{máx}$ (concentração máxima) em g/L	23,4 (10,4-34,6)	26,3 (20,9-32,9)
$C_{mín}$ (concentração mínima) em g/L	10,2 (5,8-14,7)	9,75 (5,72-18,01)
$t_{½}$ (meia-vida) em dias	36,6 (20,6-96,6)	31,1 (14,6-43,6)

A mediana da meia-vida no estudo pivotal de **Sandoglobulina® Privigen®** em IDP foi de 36,6 dias e o estudo de extensão foi de 31,1.

Estudos pré-clínicos

A segurança de **Sandoglobulina® Privigen®** foi investigada em diversos estudos pré-clínicos. Uma ênfase particular foi colocada na investigação do excipiente prolina. A prolina é um aminoácido fisiológico, não-essencial. Estudos realizados em ratos tratados com doses diárias de prolina de 1450 mg/kg de peso corporal, não apresentaram qualquer evidência de teratogenicidade ou de embriotoxicidade. Estudos de genotoxicidade da prolina não mostraram qualquer descoberta patológica.

Estudos publicados sobre a hiperprolinemia mostraram que o uso a longo prazo de altas doses diárias apresenta efeito no desenvolvimento cerebral em ratos muito jovens. No entanto, em estudos nos quais a dosagem foi planejada para refletir o uso clínico de **Sandoglobulina® Privigen®** não foram observados efeitos no desenvolvimento do cérebro do feto. Estudos de segurança-farmacológica adicionais de prolina em ratos adultos e jovens não descobriram evidência de distúrbios de comportamento.

As imunoglobulinas são componentes naturais do corpo humano. Dados de testes realizados com animais, de toxicidade aguda e crônica e de toxicidade embriofetal das imunoglobulinas são inconclusivos por conta das interações entre as imunoglobulinas de espécies heterogêneas e a indução de anticorpos para proteínas heterólogas. Em estudos de tolerabilidade local realizados em coelhos, nos quais **Sandoglobulina® Privigen®** foi administrado por via intravenosa, paravenosa, intra-arterial e subcutânea, o produto foi bem tolerado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou ao excipiente.

Hipersensibilidade a imunoglobulinas humanas, principalmente em casos muitos raros de deficiência de IgA, nos quais o paciente apresenta anticorpos anti-IgA.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Sandoglobulina® Privigen® contém o excipiente prolina. Os médicos devem considerar individualmente o risco / benefício de **Sandoglobulina® Privigen®** em pacientes com hiperprolinemia do tipo I e II. A Hiperprolinemia é uma doença extremamente rara. Apenas poucas famílias com esta doença são conhecidas no mundo. Determinadas reações adversas graves podem estar relacionadas à velocidade de infusão. É essencial que a velocidade de infusão recomendada no item **8. Posologia e Modo de Usar** seja seguida. Os pacientes devem ser rigorosamente monitorados e cuidadosamente observados quanto a qualquer sintoma durante e após o período de infusão.

Determinadas reações adversas podem ocorrer com maior frequência:

- No caso de altas velocidades de infusão;
- Em pacientes com hipogamaglobulinemia ou agamaglobulinemia, apresentando ou não deficiência de IgA;
- Em pacientes tratados com imunoglobulina humana pela primeira vez ou, em casos raros, quando o produto contendo imunoglobulina humana é substituído ou quando houve um longo intervalo desde a infusão anterior.

Complicações potenciais podem ser frequentemente evitadas caso sejam tomadas precauções para garantir que os pacientes:

- Não sejam hipersensíveis à imunoglobulina humana, injetando o produto lentamente no início (0,3 mL/kg de peso corporal (PC)/h);
- Sejam cuidadosamente monitorados quanto a quaisquer sintomas ao longo do período de infusão. Principalmente os pacientes que estejam sendo tratados com imunoglobulina humana pela primeira vez, trocando de um produto de imunoglobulina alternativo, ou quando houve um longo intervalo desde a infusão anterior, devem ser monitorados durante a primeira infusão e pela primeira hora depois dela, com o intuito de detectar sinais de eventos adversos potenciais. Todos os outros pacientes devem ser observados por pelo menos 20 minutos depois da administração.

No caso de reações adversas, a velocidade de administração deve ser reduzida ou a infusão deve ser interrompida. O tratamento necessário depende da natureza e da gravidade da reação adversa.
No caso de choque, o tratamento médico padrão para choque deve ser implementado.
Doses mais elevadas podem ser associadas com o aumento das taxas de efeitos adversos. Portanto, a menor dose eficaz deve ser buscada para cada paciente e cuidadosa rotina de monitorização deve ser estabelecida.
Em todos os pacientes, o tratamento com imunoglobulina humana intravenosa (IgIV) requer hidratação adequada antes do início da infusão.

Hipersensibilidade
Reações de hipersensibilidade verdadeiras são raras. Elas podem ocorrer em pacientes com anticorpos anti-IgA.
A imunoglobulina humana não é recomendada para pacientes nos quais a deficiência seletiva de IgA é a única anomalia relevante.
Em raras ocasiões, a imunoglobulina humana pode causar uma queda na pressão arterial com uma reação anafilactoide, mesmo em pacientes que haviam tolerado o tratamento anterior com imunoglobulina humana.

Anemia hemolítica
Produtos contendo imunoglobulina intravenosa podem conter anticorpos contra grupos sanguíneos (por exemplo, anti-A e anti-B) que podem atuar como hemolisinas e induzir opsonização in vivo de hemácias com imunoglobulina, causando uma reação de antiglobulina direta positiva (teste de Coombs) e, raramente, a hemólise. Anemia hemolítica pode se desenvolver após a terapia com imunoglobulina intravenosa devido ao maior sequestro de hemácias. O processo de fabricação de **Sandoglobulina® Privigen®** inclui a etapa de cromatografia por imunoafinidade (IAC) que reduz anticorpos dos grupos A e B (isoaglutininas A e B). Os dados clínicos de **Sandoglobulina® Privigen®** fabricado com a etapa de IAC mostraram uma redução significativa na incidência de anemia hemolítica (ver item **2. Resultados de Eficácia** e item **9. Reações Adversas**).
Ocorreram casos isolados de disfunção/insuficiência renal ou coagulação intravascular disseminada relacionados à hemólise, eventualmente resultando em óbito.
Os seguintes fatores de risco estão associados com o desenvolvimento de hemólise: altas doses, administradas em doses únicas ou divididas durante vários dias; grupos sanguíneos A, B e AB (grupos sanguíneos diferentes de O) e estado inflamatório subjacente. É recomendada uma maior vigilância dos pacientes com grupos sanguíneos A, B e AB (grupos sanguíneos diferentes de O) os quais recebem altas doses para indicações não relacionadas à imunodeficiência primária. A hemólise foi raramente relatada em pacientes sob uma terapia de reposição para imunodeficiência primária.

Pacientes usando imunoglobulina intravenosa devem ser monitorados para sinais e sintomas clínicos de hemólise. Se sinais e/ou sintomas de hemólise aparecerem durante ou após uma infusão com imunoglobulina intravenosa, a interrupção do tratamento com imunoglobulina intravenosa deve ser considerada (ver item **9. Reações Adversas**).

Síndrome da meningite asséptica (SMA)
A síndrome da meningite asséptica tem sido relatada em associação ao tratamento com imunoglobulina intravenosa. A descontinuação do tratamento resultou em remissão da SMA em alguns dias sem sequelas. A síndrome geralmente inicia-se entre algumas horas e 2 dias após o tratamento com imunoglobulina intravenosa. Estudos do fluido cerebrospinal são frequentemente positivos para pleocitose por até milhares de células por milímetro cúbico, predominantemente da série granulocítica e níveis elevados de proteínas chegando a centenas de mg/dL.
A SMA pode ocorrer mais frequentemente em associação com altas doses de imunoglobulina via intravenosa (2 g/kg).

Tromboembolismo
Existe evidência clínica de uma associação entre a administração de imunoglobulina intravenosa e eventos tromboembólicos como o infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (inclusive derrame), embolia pulmonar e trombose venosa profunda, especialmente em pacientes de risco, que apresentem comorbidades tromboembólicas. Assume-se que esses eventos estão relacionados com um aumento relativo da viscosidade do sangue através do alto influxo de imunoglobulina.
Deve-se exercitar um cuidado especial com relação à prescrição e à infusão de imunoglobulina intravenosa em pacientes obesos e em pacientes com fatores de risco pré-existentes para eventos tromboembólicos (como idade avançada, hipertensão, diabetes mellitus, histórico de doença vascular ou episódios trombóticos, pacientes com trombofilia adquirida ou hereditária, pacientes imobilizados por um longo período, pacientes com hipovolemia grave e pacientes com doenças que aumentem a viscosidade do sangue).
Em pacientes sob risco de reações tromboembólicas, produtos de imunoglobulina intravenosa devem ser administrados na menor velocidade de infusão e dose praticáveis com base em critério médico.

Insuficiência renal aguda
Casos de insuficiência renal aguda foram relatados em pacientes que receberam terapia com imunoglobulina intravenosa. Na maioria dos casos foram identificados fatores de risco tais como insuficiência renal pré-existente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicação nefrotóxica concomitante ou idade acima de 65 anos.
No caso de insuficiência renal, a descontinuação do produto de imunoglobulina intravenosa deve ser considerada.
Embora estes relatos de disfunção renal e de insuficiência renal aguda tenham sido associados ao uso de muitos produtos de imunoglobulina intravenosa licenciados, contendo vários excipientes como sacarose, glicose e maltose, aqueles contendo sacarose como estabilizante contribuíram com uma parcela desproporcionalmente alta do número total de casos. Portanto, para pacientes de risco, deve ser considerado o uso de produtos de imunoglobulina intravenosa sem sacarose. **Sandoglobulina® Privigen®** não contém açúcares, tais como, sacarose, maltose ou glicose.

Em pacientes sob risco de insuficiência renal aguda, produtos de imunoglobulina intravenosa devem ser administrados na menor velocidade de infusão e dose praticáveis com base em critério médico.

Lesão pulmonar aguda associada à transfusão
Edema pulmonar não cardiogênico pode ocorrer raramente após o tratamento com imunoglobulina intravenosa.
A lesão pulmonar aguda associada à transfusão - TRALI (do inglês, "transfusion-related acute lung injury") - é caracterizada por estresse respiratório severo, edema pulmonar, hipoxemia, função ventricular esquerda normal e febre. Os sintomas surgem tipicamente dentro de 1 a 6 horas após o tratamento.
É necessário monitorar os pacientes para reações adversas pulmonares. A TRALI pode ser controlada utilizando oxigênio com suporte ventilatório adequado.

Agentes transmissíveis
A **Sandoglobulina® Privigen®** é produzida a partir de plasma humano. Medidas padrão para a prevenção de infecções resultantes do uso de medicamentos fabricados a partir do sangue ou do plasma humanos incluem a seleção de doadores, teste de doações individuais e pools de plasma quanto aos marcadores específicos de infecção e a introdução de etapas de fabricação eficazes para a inativação/eliminação de vírus. No entanto, quando produtos preparados a partir do sangue ou plasma humanos são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser completamente excluída. Isso também se aplica aos vírus desconhecidos ou emergentes e a outros patógenos.
As medidas implementadas são consideradas eficazes contra vírus envelopados tais como os da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV) e contra vírus não envelopados tais como o vírus da hepatite A (HAV) e o parvovírus B19.
A experiência clínica não mostra transmissão de hepatite A ou de infecções pelo parvovírus B19 por imunoglobulinas. Além do mais, presume-se que o teor de anticorpos tenha uma contribuição importante para a segurança viral.
Recomenda-se que, toda vez que **Sandoglobulina® Privigen®** for administrado, o nome e o número do lote do produto sejam documentados para que seja possível relacionar o paciente ao lote do produto.

População pediátrica
Embora os dados disponíveis sejam limitados, espera-se que as mesmas precauções e fatores de risco se apliquem à população pediátrica.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
A capacidade de dirigir veículos e operar máquinas pode ser reduzida em decorrência de algumas reações adversas associadas à **Sandoglobulina® Privigen®**. Pacientes que apresentarem reações adversas durante o tratamento devem aguardar a melhora dos sintomas antes de dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e amamentação
Categoria C de risco na gravidez: dados clínicos controlados sobre o uso do produto em mulheres grávidas ou que estejam amamentando não estão disponíveis. Deve-se ter cautela com relação à administração durante a gravidez e a amamentação. Dados atestam que a

imunoglobulina intravenosa pode cruzar a barreira placentária, especialmente durante o terceiro trimestre de gestação.
No entanto, a experiência clínica extensa das imunoglobulinas indica que efeitos prejudiciais sobre o curso da gravidez, do feto ou do recém-nascido são improváveis.
Estudos experimentais do excipiente prolina realizados em animais não descobriram toxicidade direta ou indireta que afetasse a gravidez, o desenvolvimento embrionário ou fetal.
As imunoglobulinas são excretadas no leite e podem contribuir para proteger o neonato de patógenos que utilizem a mucosa como porta de entrada.

Categoria C: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Fertilidade
A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são esperados efeitos nocivos à fertilidade**.**

Uso em idosos
Deve-se ter cuidado ao administrar **Sandoglobulina® Privigen®** a pacientes acima de 65 anos e que são considerados sob risco aumentado de desenvolver insuficiência renal aguda e eventos trombóticos. Não exceda as doses recomendadas, e administre **Sandoglobulina® Privigen®** na menor taxa de infusão permitida, indicada no item **8. Posologia e Modo de Usar**.

Incompatibilidades
Esse medicamento não deve ser misturado com outros produtos medicinais nem soro fisiológico. No entanto, é possível fazer a diluição do produto com solução de glicose 5%.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vacinas com vírus vivo atenuado
Depois do tratamento com imunoglobulinas, a eficácia de vacinas de vírus vivos atenuados, como as vacinas contra o sarampo, caxumba, rubéola e a catapora, pode diminuir por um período de pelo menos 6 semanas até 3 meses. Um intervalo de 3 meses deve ser respeitado entre a administração desse produto e a vacinação com vacinas com vírus vivos atenuados. No caso de vacinações contra o sarampo, a diminuição da eficácia pode persistir por até um ano. Os pacientes que receberam a vacina contra o sarampo devem, portanto, ter o seu status de anticorpos monitorado.

Influência sobre os testes diagnósticos
Depois da infusão de imunoglobulinas, o aumento transitório de diversos anticorpos transmitidos passivamente para o sangue do paciente pode causar resultados falso-positivos em testes sorológicos.
A transmissão passiva de anticorpos para antígenos eritrocitários, por exemplo, A, B e D, pode causar resultados incorretos em alguns testes sorológicos para isoanticorpos eritrocitários (por exemplo, o teste de Coombs), determinações da contagem de reticulócitos e o teste de haptoglobina.

População pediátrica
Embora os dados disponíveis sejam limitados, espera-se que as mesmas interações possam ocorrer para a população pediátrica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Sandoglobulina® Privigen® pode ser armazenado até a data de validade indicada na embalagem do produto. O produto não deve ser utilizado depois da data de validade impressa. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, quando armazenado conforme recomendado. Armazenar sob temperatura igual ou inferior a 25 °C. Não congelar. Não utilize **Sandoglobulina® Privigen®** se estiver congelado. Não agitar.
Manter o frasco em sua embalagem secundária a fim de protegê-lo da luz. **Sandoglobulina® Privigen®** foi elaborado para uso único. A solução não contém conservantes. Uma vez abertos, os frascos devem ser utilizados imediatamente.
Se o produto for diluído para menores concentrações, é recomendado que ele seja utilizado imediatamente após a diluição.

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.

A solução deve ser límpida ou levemente opalescente e incolor a amarelo claro.
Sandoglobulina® Privigen® apresenta um baixo teor de sódio de ≤ 1 mmol/L. As soluções que apresentam turvação ou precipitação não devem ser utilizadas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

POSOLOGIA

A dose e a posologia dependem da indicação. Na terapia de reposição, a dose poderá ter que ser individualizada para cada paciente dependendo da resposta clínica.
Os regimes de dosagem a seguir são dados como uma diretriz.

a) Terapia de reposição em doenças de imunodeficiência primária

Deve-se escolher um regime de dose que resulte em concentrações mínimas de IgG (determinação de níveis séricos de IgG imediatamente antes da infusão seguinte) de pelo menos 5 a 6 g/L. Após o início da terapia, são necessários de 3 a 6 meses para que o equilíbrio ocorra.
A dose inicial recomendada é de 0,4 a 0,8 g/kg de peso corporal, seguida por pelo menos 0,2 g/kg de peso corporal a cada 3 ou 4 semanas.
A dose necessária para manter uma concentração mínima de IgG de 5 a 6 g/L é de 0,2 a 0,8 g/kg de peso corporal/mês. Uma vez alcançada a concentração do estado de equilíbrio, o intervalo de dose varia de 3 a 4 semanas. Para verificar a dose necessária e o intervalo de dose correto, as concentrações mínimas de IgG devem ser determinadas.

b) Terapia de reposição em mielomas ou leucemia linfocítica crônica com hipogamaglobulinemia secundária grave e infecções recorrentes; terapia de reposição em crianças com infecção congênita por HIV e infecções recorrentes

A dose recomendada é de 0,2 a 0,4 g/kg de peso corporal a cada 3 a 4 semanas.

c) Púrpura trombocitopênica imune

Para tratar um episódio agudo, 0,8 a 1 g/kg de peso corporal é administrado no primeiro dia. O tratamento pode ser repetido uma vez dentro de 3 dias ou 0,4 g/kg de peso corporal é administrado diariamente por 2 a 5 dias consecutivos. No caso de recidiva, o tratamento pode ser repetido.

d) Síndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg de peso corporal/dia, ao longo de 5 dias. A experiência em crianças é limitada.

e) Doença de Kawasaki

1,6 a 2,0 g/kg de peso corporal devem ser administrados em doses divididas durante 2 a 5 dias, ou 2,0 g/kg de peso corporal, como uma dose única. Deve-se administrar ácido acetilsalicílico aos pacientes como medicação concomitante.

f) Polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC)

A dose inicial recomendada é de 2 g/kg de peso corporal dividida entre 2 a 5 dias consecutivos, seguida de doses de manutenção de 1 g/kg de peso corporal administradas em um dia ou divididas em 2 dias consecutivos a cada 3 semanas.
A terapia de longo prazo além de 24 semanas depende da resposta do paciente à terapia de manutenção. Os menores regimes de doses devem ser ajustados de acordo com o curso individual da doença.

g) Transplante alogênico de medula óssea

A terapia com imunoglobulina humana pode ser utilizada como parte do regime de condicionamento e depois do transplante. Para tratar infecções e prevenir a doença do enxerto versus hospedeiro, a dose deve ser ajustada individualmente.
A dose inicial é, geralmente, de 0,5 g/kg de peso corpóreo por semana, começando sete dias antes do transplante. O tratamento é continuado por até 3 meses depois do transplante. Caso a falta de produção de anticorpos persista, uma dose de 0,5 g/kg de peso corporal por mês é recomendada até que os níveis de anticorpos IgG retornem ao normal.

h) Uso em Crianças

No estudo clínico principal de fase III com pacientes com doenças de imunodeficiência primária (n = 80), 19 pacientes entre 3 e 11 anos de idade e 15 pacientes a partir de 12 anos e incluindo os de 18 anos de idade foram tratados. No estudo de extensão com pacientes com doenças de imunodeficiência primária (n = 55), 13 pacientes entre 3 e 11 anos e 11 pacientes entre 12 e 18 anos foram tratados.
Em um estudo clínico realizado em 57 pacientes com púrpura trombocitopênica imune crônica, 2 pacientes pediátricos (15 e 16 anos de idade) foram tratados.
O ajuste de dose não foi requerido para as crianças nesses três estudos. Relatos da literatura indicam que imunoglobulinas intravenosas são eficazes em crianças com PIDC. Porém não existem dados sobre **Sandoglobulina® Privigen®** em relação a isso.

As doses recomendadas estão resumidas na tabela a seguir:

Indicações **Terapia de reposição em:**	**Dose**	**Intervalos entre as injeções**

Doenças de imunodeficiência primária	Dose inicial: 0,4–0,8 g/kg PC Seguida por: 0,2–0,8 g/kg PC	A cada 3-4 semanas para obter concentrações mínimas de IgG de pelo menos 5-6 g/L
Doenças de imunodeficiência secundária	0,2-0,4 g/kg PC	A cada 3-4 semanas para obter concentrações mínimas de IgG de pelo menos 5-6 g/L
Crianças com infecção congênita por HIV e infecções recorrentes	0,2-0,4 g/kg PC	A cada 3-4 semanas
Indicações **Imunomodulação:**	**Dose**	**Intervalos entre as injeções**
Púrpura trombocitopênica imune	0,8-1 g/kg PC ou	No primeiro dia; a terapia pode ser repetida uma vez dentro de 3 dias
	0,4 g/kg PC/dia	Por 2-5 dias
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg PC/dia	Por 5 dias
Doença de Kawasaki	1,6-2 g/kg PC ou	Divididas em diversas doses administradas durante 2-5 dias em conjunto com ácido acetilsalicílico
	2 g/kg PC	Como uma dose única em conjunto com ácido acetilsalicílico
Polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC)**	Dose inicial: 2,0 g/kg PC Manutenção: 1 g/kg PC	Em doses divididas por 2-5 dias A cada 3 semanas, em doses divididas a cada 1-2 dias
Transplante alogênico de medula óssea:	**Dose**	**Intervalos entre as injeções**
Tratamento de infecções e prevenção da doença de enxerto versus hospedeiro	0,5 g/kg PC	Semanalmente, de 7 dias antes até 3 meses após o transplante
Ausência persistente de produção de anticorpos	0,5 g/kg PC	Mensalmente, até que os níveis de anticorpos retornem ao normal

PC = peso corporal

MODO DE USAR

Sandoglobulina® Privigen® deve ser administrado por via intravenosa.
Sandoglobulina® Privigen® é isotônico, com osmolalidade da solução de 320 mOsmol/kg.
O pH da solução pronta para uso é de 4,6 a 5,0 [4,8].

Conteúdo de sódio

Sandoglobulina® Privigen® é essencialmente livre de sódio (≤ 1 mmol/L).

Sandoglobulina® Privigen® é uma solução pronta para uso. O produto deve estar em temperatura ambiente ou corporal antes de ser utilizado. Administrar utilizando um equipo para infusão com respiro com um filtro integrado. A tampa do frasco deve sempre ser perfurada dentro da área demarcada no centro. Se necessário, **Sandoglobulina® Privigen®** pode ser diluído sob condições assépticas, com solução de glicose a 5%.
Para obter uma solução de imunoglobulina de 50 mg/mL (5%), **Sandoglobulina® Privigen®** 100 mg/mL (10%) deve ser diluída com um volume igual de solução de glicose a 5%. Durante a diluição do produto, técnicas assépticas devem ser estritamente utilizadas.
Sandoglobulina® Privigen® não deve ser misturado com soro fisiológico. Entretanto, o pós-enxágue dos tubos de infusão com soro fisiológico é permitido.
Qualquer produto não utilizado e os resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.
O produto deve ser infundido inicialmente a uma velocidade de 0,3 mL/kg de peso corporal/h (por aproximadamente 30 min.). Se houver boa tolerabilidade, a velocidade de infusão pode ser aumentada gradativamente para 4,8 mL/kg de peso corporal/h. Em pacientes com imunodeficiência primária que toleraram bem o tratamento de reposição com **Sandoglobulina® Privigen®**, a velocidade de infusão pode ser gradualmente aumentada até o valor máximo de 7,2 mL/kg de peso corporal/h.

Incompatibilidades
Esse medicamento não deve ser misturado com outros produtos medicinais nem soro fisiológico. No entanto, é possível a diluição com solução de glicose a 5%. Deve ser administrado em linha de infusão separada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas como calafrios, cefaleia, tontura, febre, vômito, reações alérgicas, náusea, dor nas articulações (artralgia), pressão arterial baixa e leve dor nas costas podem ocorrer ocasionalmente em conexão com a administração intravenosa de imunoglobulina humana.
Raramente, a imunoglobulina humana pode causar reações de hipersensibilidade com uma queda repentina na pressão arterial e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando os pacientes não apresentaram hipersensibilidade depois de tratamento anterior.
Casos de meningite asséptica reversível e casos raros de reações cutâneas transitórias foram observados após o uso de imunoglobulina humana.
Reações hemolíticas foram observadas especialmente em pacientes que possuem grupos sanguíneos A, B e AB (grupos diferentes de O), em tratamento imunomodulatório. Raramente, pode haver o desenvolvimento de anemia hemolítica sendo necessária a transfusão após altas doses de IgIV (ver item **5. Advertências e Precauções**).
Foi observada elevação dos níveis de creatinina sérica e/ou insuficiência renal aguda.
Lesão pulmonar aguda associada à transfusão e reações tromboembólicas como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar e trombose venosa profunda ocorreram em ocasiões muito raras.
Sete estudos clínicos foram realizados com **Sandoglobulina® Privigen®**, que incluíram pacientes com Imunodeficiência Primária (IDP), Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI) e Polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC).
Oitenta (80) pacientes foram incluídos e tratados com **Sandoglobulina® Privigen®** no estudo principal de IDP. Desses, 72 completaram os 12 meses de tratamento. Cinquenta e cinco (55) pacientes foram incluídos e tratados com **Sandoglobulina® Privigen®** no estudo de extensão de

IDP. Outro estudo clínico incluiu 11 pacientes com IDP no Japão. Dois estudos de PTI foram realizados com 57 pacientes cada. Dois estudos de PIDC foram realizados com 28 e 207 pacientes, respectivamente.
A maioria das reações adversas a medicamentos (RAMs) observadas nos sete estudos clínicos foram de intensidade leve a moderada.
A tabela a seguir mostra uma síntese das RAMs nos sete estudos, classificadas de acordo com a Classe de Sistema de Orgãos MedDRA e frequência. A frequência por infusão foi avaliada de acordo com as seguintes definições: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a < 1/10), incomum (≥ 1/1000 a < 1/100).
Para reações adversas espontâneas identificadas no período de pós-comercialização, a frequência é definida como desconhecida.
Dentro de cada grupo de incidência, os efeitos indesejáveis foram listados de acordo com a frequência decrescente.

Sistema de Classe de Órgãos MedDRA	**Termo MedDRA**	**Categoria da frequência de reações adversas**
Distúrbios gastrointestinais	Náuseas,[7] vômito, diarreia, dor abdominal	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia (incluindo cefaleia por sinusite, enxaqueca, desconforto na cabeça), cefaleia tensional	Muito comum
	Tontura (incluindo vertigem)	Comum
	Sonolência e tremor	Incomum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Dor (incluindo dor lombar, dor nas extremidades, artralgia, dor no pescoço, dor na face), pirexia (incluindo calafrios), sintomas semelhantes à gripe (incluindo nasofaringite, influenza, dor faringolaringeal, formação de bolhas orofaríngeas, aperto na garganta)	Muito comum
	Fadiga, astenia (incluindo dor muscular)	Comum
	Dor no local da injeção (incluindo desconforto no local da injeção)	Incomum
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia (incluindo dor torácica, desconforto no tórax), respiração dolorida	Comum
Distúrbios hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Comum

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Alterações da pele (incluindo erupção cutânea, prurido, urticária, "rash" maculopapular, eritema e descamação (esfoliação) da pele)	Comum
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia (incluindo espasmos musculares, rigidez musculoesquelética, dor musculoesquelética)	Comum
Exames	Redução da hemoglobina (incluindo redução da contagem de células vermelhas, redução do hematócrito), teste direto de Coombs positivo, alanina aminotrasferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, aumento de lactato desidrogenase sanguíneo	Comum
Vasculopatias	Hipertensão, rubor (incluindo rubor com calor, hiperemia), hipotensão	Comum
	Eventos tromboembólicos, vasculite (doença vascular periférica)	Incomum
	Lesão pulmonar aguda associada à transfusão	Desconhecida
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Anemia, hemólise (incluindo anemia hemolítica) [β], leucopenia	Comum
	Anisocitose (incluindo microcitose), eventos tromboembólicos	Incomum
	Diminuição na contagem de neutrófilos	Desconhecida
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade	Comum
	Choque anafilático	Desconhecida
Infecções e infestações	Meningite asséptica	Incomum
Cardiopatias	Palpitações, taquicardia	Incomum
Distúrbios renais e urinários	Proteinúria (creatinina sanguínea aumentada)	Incomum
	Insuficiência renal aguda	Desconhecida

[β] A frequência é calculada com base em estudos concluídos antes da implementação da etapa de redução de isoaglutinina por cromatografia de imunoafinidade (IAC) na fabricação da

Sandoglobulina® Privigen®. Em um estudo de segurança pós-autorização (PASS): "Privigen® Use and Haemolytic Anaemia in Adults and Children and the Privigen® Safety Profile in Children with CIDP – An Observational Hospital-Based Cohort Study in the US", avaliando dados de 7.759 pacientes que receberam **Sandoglobulina® Privigen®**, 4 casos de anemia hemolítica após a implementação da IAC foram identificados versus 47 casos identificados em 9.439 pacientes antes da implementação da IAC (linha de base), demonstrando uma redução estatisticamente significativa de 89% na taxa global de provável anemia hemolítica, com base em uma taxa de incidência de 0,11 ajustada para o ambiente hospitalar/ambulatorial, idade, gênero, dose e indicação de uso (valor-p unilateral < 0,01).

Sandoglobulina® Privigen® demonstrou em estudos clínicos com pacientes pediátricos, que a frequência, a natureza e a gravidade das reações adversas não diferiram entre crianças e adultos. Relatórios de vigilância mostraram que a proporção de casos de hemólise ocorrendo em crianças é ligeiramente maior do que em adultos.

Relatos de suspeitas de reações adversas
Relatar suspeitas de reações adversas após o registro de um medicamento é importante. Isso permite o monitoramento contínuo do equilíbrio benefício/risco do medicamento. Solicitamos aos profissionais de saúde que reportem quaisquer suspeitas de reações adversas.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
A superdose pode causar sobrecarga do volume de líquidos e hiperviscosidade, principalmente em pacientes de risco, incluindo pacientes idosos ou pacientes com insuficiência cardíaca ou renal.

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

DIZERES LEGAIS
MS 1.0151.0120
Farm. Resp.: Cristina J. Nakai
CRF-SP: 14.848

Fabricado por:
CSL Behring AG
Berna – Suíça

Importado por:
CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.
Rua Gomes de Carvalho, 1195 - Cj. 32
CEP 04547-004 – São Paulo - SP
CNPJ 62.969.589/0001-98

SAC
0800 600 8810
sac@cslbehring.com

USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CCDS_v8.0_V2

CSL Behring

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
04/09/2013	0744023/13-5	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/02/2013	0131949/13-3	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	26/08/2013	Como devo usar esse medicamento?	VP	Solução para infusão, 25 mL, 50 mL ou 100 mL 100 mg/mL
16/10/2013	0872307/13-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA OBS: Submissão da versão adequada da bula.	VP/VPS	Solução para infusão, 25 mL, 50 mL ou 100 mL 100 mg/mL
09/05/2014	0356843/14-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO- Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2013	0459760/13-5	7164 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA RESPONSÁVEL TÉCNICO	10/04/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Solução para infusão, 25 mL, 50 mL ou 100 mL 100 mg/mL

20/08/2014	0688514/14-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/06/2013	0462042/13-9	7162 – MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS – (Alteração de AFE) de IMPORTADORA do produto – ENDEREÇO DA SEDE	21/07/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Solução para infusão, 25 mL, 50 mL ou 100 mL 100 mg/mL
21/10/2014	0943141/14-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO- Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/09/2014	0798687/14-4	7115 - Alteração na AFE/AE – Responsável Técnico (automático)	25/09/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Solução para infusão, 25 mL, 50 mL ou 100 mL 100 mg/mL
11/05/2015	0413283/15-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Onde, como e por quanto tempo posso guardar esse medicamento? Como devo usar este medicamento? Quais os males que esse medicamento pode me causar?	VP/VPS	Solução para infusão, 25 mL, 50 mL ou 100 mL 100 mg/mL

29/07/2015	0671470/15-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais	VP/VPS	Solução para infusão, 25 mL, 50 mL ou 100 mL (100 mg/mL)
28/07/2016	128578/16-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Composição Como este medicamento funciona? O que devo saber antes de usar este medicamento? Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Quais são os males que este medicamento pode causar?	VP/VPS	Solução para infusão, 25 mL, 50 mL ou 100 mL(100 mg/mL)
28/10/2016	2434312/16-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	Solução para infusão, 25 mL, 50 mL ou 100 mL(100 mg/mL)
05/04/2017	0547019/17-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	18/05/2015	0436210/15-1	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	06/03/2017	Para que este medicamento é indicado? Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode causar?	VP/VPS	Solução para infusão, 25 mL, 50 mL ou 100 mL(100 mg/mL)

							Indicações Resultados de eficácia Posologia e Modo de usar Reações adversas Dizeres Legais		
30/08/2017	1839282/17-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA (Alterações apenas para a Sandoglobulina®	NA	NA
15/03/2018	0203551/18-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Advertências e Precauções Cuidados de Armazenamento Reações Adversas Superdose O que devo saber antes de usar este medicamento? Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP/VPS	Solução para infusão, 25 mL, 50 mL ou 100 mL(100 mg/mL)

16/05/2018	0391973/18-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/02/2018	0101160/18-0	7162 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	16/04/2018	Apresentação Composição Como devo usar este medicamento? Posologia e modo de usar Dizeres legais	VP/VPS	Solução para infusão, 25 mL, 50 mL ou 100 mL(100 mg/mL)
08/06/2018	0460125/18-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentação	VPS	Solução para infusão, 25 mL, 50 mL ou 100 mL(100 mg/mL)
17/07/2018	0570723/18-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	21/03/2018	0218250/18-5	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	22/06/2018	Composição Quando não devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Contraindicações Modo de Usar Reações Adversas	VP/VPS	Solução para infusão, 25 mL, 50 mL ou 100 mL(100 mg/mL)

CSL Behring

08/11/2018	1069982/18-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	08/11/2018	1069982/18-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	08/11/2018	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VP/VPS	Solução para infusão, 25 mL, 50 mL ou 100 mL(100 mg/mL)
05/06/2019	0501602/19-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	05/06/2019	0501602/19-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	05/06/2019	Composição	VP/VPS	Solução para infusão, 25 mL, 50 mL ou 100 mL(100 mg/mL)

CSL Behring

29/04/2020	1326799/20-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	19/06/2019	0543926/19-4	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos	21/04/2020	Apresentações Composição 1. Para que este medicamento é indicado? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? / 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6.Interações medicamentosas 8.Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Dizeres Legais	VP/VPS	Solução para infusão, 25 mL, 50 mL ou 100 mL(100 mg/mL)
23/11/2020	4133690/20-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. Reações adversas	VPS	Solução para infusão, 25 mL, 50 mL ou 100 mL (100 mg/mL)

CSL Behring

-	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	12/02/2020	0450631/20-6	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos	27/04/2022	8. Quais os males que este medicamento pode me causar?" / 2. Resultados de eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VP/VPS	Solução para infusão, 25 mL, 50 mL ou 100 mL (100 mg/mL)