

Endobulin Kiovig (imunoglobulina G)

Baxter Hospitalar Ltda

Solução Injetável

0,1g/mL

1g/2,5g/5g/10g/20g

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Solução injetável a 10%

APRESENTAÇÕES

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

VIA INTRAVENOSA

Endobulin Kiovig – imunoglobulina G, solução injetável a 10% é fornecido em cinco apresentações:

Endobulin Kiovig – imunoglobulina G	
- Frasco de vidro contendo 10mL	1g
Endobulin Kiovig – imunoglobulina G	
- Frasco de vidro contendo 25mL	2,5g
Endobulin Kiovig – imunoglobulina G	
- Frasco de vidro contendo 50mL	5g
Endobulin Kiovig – imunoglobulina G	
- Frasco de vidro contendo 100mL	10g
Endobulin Kiovig – imunoglobulina G	
- Frasco de vidro contendo 200mL	20g

USO ADULTO E PEDIÁTRICO**COMPOSIÇÃO**

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

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

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

Distribuição das subclasses de IgG (valores aproximados): IgG₁ ≥ 56,9%; IgG₂ ≥ 26,6%; IgG₃ ≥ 3,4%; IgG₄ ≥ 1,7%
Conteúdo máximo de IgA: 0,14mg/mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Terapia de reposição em:**

Síndromes de imunodeficiências primárias, tais como:

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

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

Crianças com AIDS congênita e infecções de repetição.

Imunomodulação:

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

Síndrome de Guillain-Barré

Doença de Kawasaki

Transplante de medula óssea alogênico

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo multicêntrico, não controlado, prospectivo foi conduzido. Vinte e dois pacientes (26 a 70 anos) com imunodeficiência primária foram tratados inicialmente com três infusões de Gammagard S/D (nome comercial nos EUA de uma imunoglobulina G líquida 10%) para padronizar a terapia de substituição de imunoglobulina de todos os pacientes ao mesmo produto de imunoglobulina. Nove infusões de Endobulin Kiovig (nome comercial na Europa da mesma imunoglobulina G líquida 10%) foram subsequentemente administradas. Ambos os produtos foram infundidos a 300 – 450mg/kg a cada 21 dias. Não ocorreram episódios de infecção grave. A frequência de média mensal de dias ausentes do trabalho/escola foi de 0,40 para Endobulin Kiovig – imunoglobulina G e 0,47 para Gammagard S/D.

Os dados obtidos neste estudo demonstram que Endobulin Kiovig é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com imunodeficiência primária ⁽¹⁾.

Um estudo multicêntrico (11 locais), fase III, N=61 (6 a 72 anos de idade com imunodeficiência primária) foi realizado como segue: imunoglobulina 10%, doses únicas de 300 – 600 mg/kg, administrados a cada 21 – 28 dias durante um mínimo de 12 meses baseado no protocolo de pré-estudo de imunoglobulina.

Em nenhum dos pacientes foi relatado infecção bacteriana séria aguda. Quatro pacientes tiveram outras infecções bacterianas validadas pré-definidas. Dois eventos adversos sérios (meningite asséptica) em um paciente, possivelmente relacionado à infusão do produto em estudo.

Os resultados demonstram que a nova imunoglobulina líquida 10% é bem tolerada e eficaz e possui propriedades farmacocinéticas típicas de outros produtos com imunoglobulinas. Com a margem alta de segurança e formulação líquida, estes resultados sugerem um evidente benefício, com riscos mínimos, para pacientes tratados com imunodeficiência primária tratados com imunoglobulina 10% ⁽²⁾.

Referências Bibliográficas:

(1) Björkander, J. et al. Prospective open-label study of pharmacokinetics, efficacy and safety of a new 10% liquid intravenous immunoglobulin in patients with hypo- or agammaglobulinemia. *Vox Sanguinis*: 90(4): 286-93, 2006.

(2) Church, J. et al. Efficacy, Safety and Tolerability of a New 10% Liquid Intravenous Immune Globulin [IGIV 10%] in Patients with Primary Immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology*: 26(4): 388-395, 2006.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Imunoglobulina humana normal contém principalmente imunoglobulina G (IgG), com um amplo espectro de anticorpos contra agentes infecciosos.

Imunoglobulina humana normal contém os anticorpos IgG presentes na população normal.

São geralmente preparadas a partir de pools de plasma de não menos de 1.000 doações. Apresentam uma distribuição de subclasses de imunoglobulinas G aproximadamente proporcional àquela do plasma humano nativo. As doses adequadas deste medicamento podem restaurar níveis anormalmente baixos de imunoglobulina G para os valores normais.

O mecanismo de ação em outras indicações que não sejam a terapêutica de substituição não está totalmente elucidado, mas inclui efeitos imunomoduladores.

População pediátrica

Não existem diferenças teóricas ou observadas na ação das imunoglobulinas em crianças comparados aos adultos.

Propriedades Farmacocinéticas

A imunoglobulina humana normal fica imediatamente e completamente biodisponível na circulação do receptor após a administração intravenosa. É distribuída relativamente depressa entre o plasma e o líquido extracelular; depois de aproximadamente 3 a 5 dias, o equilíbrio é atingido entre os compartimentos intra e extracelular.

Os parâmetros farmacocinéticos para o Kiovig foram determinados em dois estudos clínicos em doentes IDP realizados na Europa e Estados Unidos. Nestes estudos, um total de 83 indivíduos com pelo menos 2 anos de idade foram tratados com doses de 300 a 600 mg/kg de peso corpóreo a cada 21 a 28 dias durante 6 a 12 meses. O tempo de semivida IgG médio após administração do Kiovig foi de 32,5 dias. Este tempo de semivida pode variar de paciente para paciente, especialmente na imunodeficiência primária. Os parâmetros farmacocinéticos para o medicamento estão resumidos no quadro abaixo. Todos os parâmetros foram analisados separadamente para três grupos etários, crianças (idade inferior a 12 anos, n=5), adolescentes (13 a 17 anos, n=10) e adultos (acima de 18 anos, n=64). Os valores obtidos nos estudos são comparáveis aos parâmetros obtidos para outras imunoglobulinas humanas.

Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos de Endobulin Kiovig - imunoglobulina G						
Parâmetro	Crianças (12 anos ou menos)		Adolescentes (13 a 17 anos)		Adultos (18 anos ou mais)	
	Mediana	IC 95%*	Mediana	IC 95%*	Mediana	IC 95%*
Meia-vida terminal (dias)	41,3	20,2 a 86,8	45,1	27,3 a 89,3	31,9	29,6 a 36,1
C _{min} (mg/dL)/(mg/Kg) (nível mínimo)	2,28	1,72 a 2,74	2,25	1,98 a 2,64	2,24	1,92 a 2,43
C _{máx} (mg/dL)/(mg/Kg) (nível máximo)	4,44	3,30 a 4,90	4,43	3,78 a 5,16	4,5	3,99 a 4,78

Recuperação <i>in vivo</i> (%)	121	87 a 137	99	75 a 121	104	96 a 114
Recuperação gradativa (mg/dL)/(mg/Kg)	2,26	1,70 a 2,60	2,09	1,78 a 2,65	2,17	1,99 a 2,44
AUC _{0-21d} (gh/dL) (área sob a curva)	1,49	1,34 a 1,81	1,67	1,45 a 2,19	1,62	1,50 a 1,78

*IC = Intervalo de confiança

IgG e complexos IgG são divididos em células do sistema retículo-endotelial.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes do produto.

Hipersensibilidade a imunoglobulinas homólogas, especialmente em casos muito raros de deficiência de IgA quando o paciente apresenta anticorpos anti-IgA.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Determinadas reações adversas graves podem estar relacionadas à velocidade de infusão. A velocidade de infusão recomendada deve ser atentamente seguida. Os pacientes devem ser monitorados e cuidadosamente observados quanto a quaisquer sintomas durante todo o período de infusão.

Determinadas reações adversas podem ocorrer com mais frequência:

- em caso de elevada velocidade de infusão
- em pacientes que recebem imunoglobulina normal humana pela primeira vez ou, em raros casos, quando há mudança de produto de imunoglobulina normal humana ou quando se verificou um longo intervalo desde a infusão anterior.

Complicações potenciais podem muitas vezes ser evitadas garantindo que os pacientes:

- não sejam sensíveis à imunoglobulina normal humana administrando inicialmente o produto lentamente (0,5 mL/kg/h)
- sejam cuidadosamente monitorados para quaisquer sintomas no transcorrer do período de infusão. Em particular, os pacientes que recebem tratamento com imunoglobulina normal humana pela primeira vez, pacientes em que houve mudança de um produto de imunoglobulina alternativo ou quando houve um longo intervalo desde a infusão anterior devem ser monitorados durante a primeira infusão e durante a primeira hora após a primeira infusão, a fim de detectar potenciais sinais adversos. Todos os outros pacientes devem ser observados durante no mínimo 20 minutos após a administração.

No caso de reação adversa, a taxa de administração deve ser reduzida ou a infusão deve ser interrompida.

O tratamento necessário depende da natureza e da gravidade da reação adversa.

Em caso de choque, o tratamento médico padrão para o choque deve ser implementado.

Em todos os pacientes, a administração de imunoglobulina requer:

- hidratação adequada antes do início da infusão de imunoglobulina
- monitoração do débito urinário
- monitoração dos níveis de creatinina sérica
- evitar o uso de diuréticos de alça

Caso a diluição de Endobulin Kiovig - imunoglobulina G, solução injetável a 10%, para concentrações mais baixas seja necessária para os pacientes que apresentam diabetes mellitus, o uso da solução de glicose a 5% para diluição deve ser reconsiderada.

Hipersensibilidade

Verdadeiras reações de hipersensibilidade são raras. Podem ocorrer em pacientes com anticorpos anti-IgA. Imunoglobulina não é indicada para pacientes com deficiência seletiva de IgA, quando a deficiência de IgA for a única anormalidade preocupante.

Raramente, a imunoglobulina normal humana pode induzir a uma queda de pressão sanguínea com reação anafilática, mesmo em pacientes que haviam tolerado tratamento anterior com imunoglobulina normal humana.

Tromboembolismo

Há evidências clínicas de uma associação entre a administração de imunoglobulina e os eventos tromboembólicos como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar e trombose venosa profunda, que presume-se estarem relacionados a um aumento na viscosidade do sangue através do alto influxo de imunoglobulina. Deve-se ter cuidado na prescrição e infusão de imunoglobulina em pacientes obesos e em pacientes com fatores de risco pré-existentes para eventos trombóticos (como histórico de aterosclerose, múltiplos fatores de risco cardiovascular, idade avançada, insuficiência cardíaca, hipertensão, diabetes mellitus e um histórico de doença vascular ou episódios trombóticos, pacientes com distúrbios trombofílicos adquiridos ou hereditários, distúrbio hipercoagulável, pacientes com períodos prolongados de imobilização, pacientes gravemente hipovolêmicos, pacientes com doenças que aumentam a viscosidade do sangue).

A hiperproteinemia, o aumento da viscosidade sérica e a subsequente pseudohiponatremia relativa podem ocorrer em pacientes em terapia com imunoglobulina. Estes devem ser levados em consideração pelo médico, uma vez que o início do tratamento da hiponatremia verdadeira (por exemplo, diminuição de água livre de soro) nestes pacientes pode levar a um aumento da viscosidade sérica e possível predisposição para eventos tromboembólicos.

Em pacientes com risco de reações adversas tromboembólicas, os produtos de imunoglobulina devem ser administrados a uma taxa de infusão e dose mínima praticáveis.

Insuficiência Renal Aguda

Casos de insuficiência renal aguda foram relatados em pacientes que receberam terapia com imunoglobulina. Estas reações incluem insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal e nefrose osmótica. Na maioria dos casos, os fatores de risco foram identificados como insuficiência renal pré-existente, diabetes mellitus, hipovolemia, obesidade, medicamentos nefrotóxicos concomitantes ou idade acima de 65 anos, sepsia ou paraproteinemia.

Em caso de comprometimento renal, deve-se considerar a interrupção da imunoglobulina. Apesar destes relatos de disfunção renal e insuficiência renal aguda terem sido associados ao uso de muitos dos produtos de imunoglobulina licenciados, aqueles que contêm sacarose, glicose e maltose, estes contendo sacarose como estabilizante foram responsáveis por uma porção desproporcionalmente maior do número total. Em pacientes em risco, o uso de produtos de imunoglobulina que não contêm sacarose pode ser considerado. Kiovig não contém sacarose, glicose ou maltose.

Em pacientes com risco de insuficiência renal aguda, os produtos de imunoglobulina devem ser administrados a uma taxa de infusão e dose mínima praticáveis.

Lesão Pulmonar aguda associada à transfusão (TRALI)

Casos de edema pulmonar não carcinogênico (lesão Pulmonar aguda associada à transfusão (TRALI)) foram relatados em pacientes que administraram imunoglobulina (incluindo Endobulin Kiovig).

Síndrome da Meningite Asséptica (SMA)

Casos de síndrome da meningite asséptica foram relatados em associação com terapia com imunoglobulina. A descontinuação do tratamento com imunoglobulina resultou na redução da síndrome da meningite asséptica dentro de vários dias sem sequelas. Normalmente, a síndrome ocorre entre as primeiras horas e os dois dias seguintes à terapia com imunoglobulina. Estudos de líquido cefalorraquidiano são frequentemente positivos com pleocitose até vários milhares de células por mm³, predominantemente da série granulocítica e dos elevados níveis de proteínas até várias centenas mg/dL.

A síndrome da meningite asséptica (SMA) pode ocorrer mais frequentemente quando associada com doses elevadas (2g/kg) do tratamento com imunoglobulina.

Anemia hemolítica

Produtos contendo imunoglobulina podem conter anticorpos de grupo sanguíneo passíveis de atuar como hemolisinas e induzir o revestimento dos eritrócitos *in vivo* com imunoglobulina, causando uma reação positiva de antiglobulina direta (teste de Coombs) e, raramente, uma hemólise. Anemia hemolítica pode ser desenvolvida após a terapia com imunoglobulina, devido ao aumento do sequestro de eritrócitos (RBC). Recipientes com imunoglobulinas devem ser monitorizados para sinais clínicos e sintomas de hemólise.

Agentes transmissíveis

Endobulin Kiovig é fabricado a partir de plasma humano. As medidas padrões para evitar infecções resultantes do uso de produtos preparados a partir de sangue ou plasma humano inclui a seleção de doadores, triagem de doações individuais e *pools* de plasma para marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabricação efetivas para a inativação/remoção dos vírus. Apesar disso, quando produtos preparados a partir de sangue ou plasma humano são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros patógenos.

As medidas tomadas são consideradas efetivas para os vírus envelopados como HIV, HBV e HCV, e para os vírus não envelopados HAV e parvovírus B19.

Há experiência clínica suficiente referente à ausência de transmissão de hepatite A ou Parvovírus B19 com as imunoglobulinas e também presumiu-se que o teor de anticorpos fornece uma importante contribuição para a segurança viral.

É fortemente recomendado que toda vez que Endobulin Kiovig for administrado a um paciente, o nome e número de lote do produto sejam registrados para se manter uma ligação entre o paciente e o lote do produto.

População pediátrica

Não existem riscos pediátricos específicos relativamente a qualquer uma das reações adversas acima indicadas. Os pacientes pediátricos podem ser mais suscetíveis a uma sobrecarga de volume.

Gravidez

A segurança deste produto para uso na gestação humana não foi estabelecida em estudos clínicos controlados e, portanto, só deve ser administrado em gestantes e lactantes com precaução. Imunoglobulinas humanas tem demonstrado atravessar a placenta, cada vez mais durante o terceiro trimestre. A experiência clínica com imunoglobulinas indica que não são esperados efeitos prejudiciais durante a gravidez, ao feto e nem ao recém-nascido.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Categoria “C” de risco na gravidez.

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

Lactação

As imunoglobulinas são excretadas no leite e podem contribuir para proteger o recém-nascido de agentes patogênicos que tem a mucosa como portal de entrada.

Fertilidade

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

Condução e utilização de máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vacinas de vírus vivo atenuado

A administração de imunoglobulina pode diminuir, por um período de pelo menos 6 semanas até 3 meses a eficácia das vacinas de vírus vivo atenuado como sarampo, rubéola, caxumba e varicela. Depois da administração deste produto, um intervalo de 3 meses deve transcorrer antes da vacinação com vacinas de vírus vivo atenuado. No caso de sarampo, este efeito pode persistir por até 1 ano.

Portanto, os pacientes que receberam vacina contra o sarampo devem ter seus níveis de anticorpos verificados.

No caso de diluição com solução de glicose a 5%, a administração de Endobulin Kiovig pode aumentar os níveis de glicose no sangue.

Interferência com o teste sorológico

Após a infusão da imunoglobulina, o aumento temporário dos vários anticorpos transferidos passivamente no sangue dos pacientes pode apresentar resultados falso-positivos no teste sorológico.

A transmissão passiva de anticorpos aos antígenos de eritrócitos, por exemplo, A, B, D, pode interferir em alguns testes sorológicos quanto à presença de anticorpos contra hemácias, por exemplo, o teste antiglobulina direto (TAD, teste de Coombs direto).

População pediátrica

As interações listadas aplicam-se tanto para adultos quanto crianças.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser armazenado em temperatura entre +2°C e +8°C (refrigerado), protegido da luz e não deve ser congelado.

Prazo de validade: 24 meses

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.

O medicamento deve ser levado à temperatura ambiente ou à temperatura corporal antes da utilização.

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Terapia de substituição deve ser iniciada e monitorada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de imunodeficiência.

Modo de Uso

Endobulin Kiovig deve ser infundido por via intravenosa a uma velocidade inicial de 0,5mL/kg/hora nos primeiros 30 minutos. Se bem tolerada, a velocidade de administração pode ser aumentada gradualmente para o máximo de aproximadamente 6,0mL/kg/hora. Dados clínicos obtidos de um número limitado de pacientes indicaram que pacientes adultos com imunodeficiência primária podem tolerar uma taxa de infusão de até 8mL/kg/hora.

O produto deve estar em temperatura ambiente ou temperatura corporal antes do uso.

Se a diluição for necessária, a solução de glicose a 5% é recomendada. Para a obtenção de uma solução de imunoglobulina de 50mg/mL (5%), Endobulin Kiovig deve ser diluído com um volume igual da solução de glicose. Recomenda-se que durante a diluição o risco de contaminação microbiana seja minimizado. O uso imediato após diluição é recomendado.

Qualquer evento adverso relacionado à infusão deve ser tratado diminuindo as taxas de infusão ou interrompendo a infusão.

Posologia

A dose e os intervalos de dosagem dependem da indicação.

Na terapia de reposição, a dosagem deverá ser individualizada para cada paciente dependendo da resposta farmacocinética e clínica. Os intervalos de dosagem apresentados em seguida são dados como diretriz.

Terapia de reposição em síndromes de imunodeficiências primárias

O regime de dosagem deve alcançar um nível mínimo de IgG (medido antes da infusão seguinte) de pelo menos 4 – 6g/L.

São necessários de 3 a 6 meses após o início da terapia para se obter o equilíbrio.

A dose inicial recomendada é de 0,4 – 0,8 g/kg seguida de 0,2g/kg a cada 3 semanas.

A dose necessária para atingir um nível mínimo de 6g/L é da ordem de 0,2 – 0,8g/kg/mês. O intervalo de administração quando o estado estável é atingido varia de 2 a 4 semanas.

Os níveis mínimos devem ser medidos a fim de ajustar a dose e o intervalo de dosagem.

Terapia de reposição em mieloma ou leucemia linfocítica crônica com hipogamaglobulinemia secundária grave e infecções recorrentes; terapia de reposição em crianças com AIDS congênita e infecções de repetição:

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

Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI)

Para o tratamento de um episódio agudo, 0,8 – 1,0g/kg no 1º dia, podendo ser repetida no terceiro dia ou então administrar 0,4g/kg, diariamente, durante 2 a 5 dias. O tratamento pode ser repetido se ocorrer recidiva.

Síndrome de Guillain-Barré

A dose recomendada é de 0,4g/kg/dia durante 3 a 7 dias.

A experiência em crianças é limitada.

Doença de Kawasaki

A dose recomendada é de 1,6 – 2,0g/kg que deve ser administrada em doses divididas no período de 2 a 5 dias ou 2,0g/kg em dose única.

Os pacientes devem receber tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico.

Transplante de medula óssea alogênico

O tratamento com imunoglobulina normal humana pode ser utilizado como parte do regime de condicionamento e após o transplante.

Para o tratamento de infecções e a profilaxia da doença enxerto-versus-hospedeiro, a dose é estipulada individualmente. A dose inicial é normalmente de 0,5g/Kg/semana, a começar 7 dias antes do transplante e por até 3 meses após o transplante.

No caso de falta persistente de produção de anticorpos, recomenda-se a dose de 0,5g/Kg/mês até que o nível de anticorpos retorne ao normal.

As recomendações de dosagem estão resumidas no quadro abaixo:

Indicação	Dose	Frequência das injeções
Terapia de reposição em imunodeficiência primária	Dose inicial: 0,4 – 0,8 g/kg Posterior: 0,2 – 0,8 g/kg	A cada 2-4 semanas a fim de obter nível mínimo de IgG de 4-6 g/L
Terapia de reposição em imunodeficiência secundária	0,2 – 0,4 g/kg	A cada 3-4 semanas a fim de obter nível mínimo de IgG de 4-6 g/L
Crianças com AIDS	0,2 – 0,4 g/kg	A cada 3-4 semanas
Imunomodulação:		
Púrpura Trombocitopênica Idiopática	0,8 – 1,0 g/kg ou 0,4 g/kg/dia	No 1º dia, possivelmente repetida uma vez dentro de 3 dias Durante 2-5 dias
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	Durante 3-7 dias
Doença de Kawasaki	1,6 – 2 g/kg ou 2 g/kg	Em várias doses durante 2-5 dias, em associação com ácido acetilsalicílico Em dose única, em associação com ácido acetilsalicílico
Transplante de medula óssea alogênico		
Tratamento de infecções e profilaxia da doença enxerto-versus-hospedeiro	0,5 g/kg	A cada semana, a partir do 7º dia até 3 meses após o transplante
Falta persistente de produção de anticorpos	0,5 g/kg	Cada mês até que o níveis de anticorpos retornem ao normal

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas como calafrios, cefaleia, febre, vômito, reações alérgicas, náusea, artralgia, queda na pressão arterial e dor lombar moderada podem ocorrer ocasionalmente.

Raramente as imunoglobulinas humanas normais podem causar uma queda súbita na pressão arterial e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando o paciente não apresentou hipersensibilidade à administração anterior.

Casos de meningite asséptica reversível, e casos raros de reações cutâneas transitórias foram observados com a imunoglobulina humana normal. Foram observadas reações de hemólise reversíveis em pacientes, principalmente em pacientes dos grupos sanguíneos A, B e AB.

Raramente, podem ocorrer casos de anemia hemolítica com necessidade de transfusão, após alta dose de terapia de imunoglobulina.

Foi observado um aumento no nível de creatinina sérica e/ou insuficiência renal aguda.

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

Quatro estudos clínicos foram realizados com Endobulin Kiovig: Dois estudos clínicos com pacientes com imunodeficiência primária (IDP), um na Europa com 22 indivíduos e um nos EUA com 61 indivíduos com IDP. Um estudo clínico na Europa com 23 pacientes com Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI). Reação adversa séria foi observada durante estes estudos: dois episódios de meningite

asséptica em um paciente do estudo norte americano de imunodeficiência primária. A maioria das reações adversas observadas foi de natureza leve a moderada.

Nos estudos europeus e norte-americanos de imunodeficiência primária, a taxa geral de reação adversa por infusão foi de 0,27. Conforme esperado devido à administração muito mais alta, a taxa de reação adversa por infusão foi mais alta (0,49) no estudo de PTI; 87,5% destas reações foram avaliadas como leves. As reações adversas reportadas nestes estudos e pós-comercialização estão resumidos e categorizados de acordo com a classe de órgãos e frequência do sistema MedDRA na tabela a seguir:

Tabela com as reações adversas

As tabelas apresentadas abaixo estão de acordo com a classificação de órgãos dos sistemas MedDRA (CSO e Nível de Termo Preferencial). A tabela 1 apresenta as reações adversas observadas nos ensaios clínicos e a tabela 2 apresenta as RAs observadas no período de pós-comercialização.

A frequência foi avaliada utilizando o seguinte critério:

Muito comum: $\geq 1/10$

Comum: $\geq 1/100$ e $< 1/10$

Incomum: $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$

Muito rara: $< 1/10.000$

Desconhecido: a frequência não pode ser estimada com os dados disponíveis.

Frequência das Reações Adversas (RAs) – Ensaios clínicos		
Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) segundo a base de dados	Termo preferencial na base de dados MedDRA	Categoria de frequência da RA
Infecções e infestações	Bronquite, nasofaringite	Comum
	Sinusite crônica, infecção fúngica, infecção, infecção renal, sinusite, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, infecção bacteriana do trato urinário, meningite asséptica	Incomum
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	Anemia, linfadenopatia	Comum
Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade	Comum
Distúrbios endócrinos	Doença da tireoide	Incomum
Distúrbios do foro psiquiátrico	Insônia, ansiedade	Comum
	Irritabilidade	Incomum
Doenças do sistema nervoso	Dores de cabeça	Muito comum
	Tonturas, enxaqueca, parestesia, hipoestesia	Comum
	Amnésia, sensação de queimadura, disartria, disgeusia, perturbação do equilíbrio, tremor	Incomum
Distúrbios oculares	Conjuntivite	Comum
	Dor nos olhos, inchaço dos olhos	Incomum
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Vertigem	Comum
	Fluido no ouvido médio	Incomum
Cardiopatias	Taquicardia	Comum
	Taquicardia sinusal	Incomum
Vasculopatias	Afrontamento cutâneo, hipertensão	Comum
	Frio nas extremidades, flebite, rubor quente	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Tosse	Muito comum
	Rinorreia, asma, congestão nasal, dor orofaríngea	Comum
	Dispneia, inchaço orofaríngeo	Incomum
Distúrbios gastrointestinais	Náuseas, vômitos	Muito comum
	Diarreia, dor abdominal	Comum
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Comichão, erupção cutânea, urticária, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea com comichão	Comum
	Angioedema, urticária aguda, suores frios, dermatite, reação de fotossensibilidade, suores noturnos, hiperidrose	Incomum
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Dores nas extremidades	Muito comum
	Dor nas costas, mialgia, espasmos musculares, fraqueza muscular	Comum

	Fasciculações musculares	Incomum
Distúrbios renais e urinários	Proteinúria	Incomum
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Pirexia, fadiga	Muito comum
	Doença semelhante à gripe, mal-estar torácico, sensação de aperto no peito, dor no peito, astenia, mal-estar, edema periférico, dor no local de administração, inchaço no local de administração, reação no local de administração, calafrios	Comum
	Comichão no local de administração, sensação de calor, flebite no local de administração, sensibilidade no local de administração, reação associada a infusão intravenosa, tumefação, arrepios	Incomum
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da temperatura corporal, pressão arterial aumentada, contagem de leucócitos diminuída, alaninamino transferase aumentada	Comum
	Colesterol sanguíneo aumentado, creatinina sanguínea aumentada, ureia sanguínea aumentada, hematócrito diminuído, contagem de glóbulos vermelhos diminuída, taxa respiratória aumentada	Incomum
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Contusão	Comum

Reações Adversas (RAs) Pós-Comercialização

Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) segundo a base de dados MedDRA	Termo preferencial na base de dados MedDRA	Categoria de frequência da RA
Doenças do sangue e do sistema linfático	Hemólise	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário	Choque anafilático, reação anafilática	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Ataque isquêmico transitório, AVC	Desconhecido
Vasculopatias	Hipotensão, enfarte do miocárdio, trombose de veia profunda	Desconhecido
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Embolia pulmonar, edema pulmonar	Desconhecido
Exames complementares de diagnóstico	Teste de Coombs direto positivo, saturação de oxigênio diminuída	Desconhecido
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Lesão traumática pulmonar aguda relacionada com transfusão	Desconhecido

População pediátrica

A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas nas crianças são iguais aos dos adultos.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdose pode levar a sobrecarga de fluido e hiperviscosidade, especialmente em paciente em risco, incluindo pacientes idosos ou pacientes com comprometimento renal.

População pediátrica

Crianças com menos de 5 anos podem ser particularmente suscetíveis a uma sobrecarga de volume. Por conseguinte, a dosagem deve ser cuidadosamente calculada para esta população. Além disso, as crianças com a doença de Kawasaki apresentam um risco especialmente elevado devido a um compromisso cardíaco subjacente, pelo que a dose e a taxa de administração devem ser cuidadosamente controladas.

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

DIZERES LEGAIS:

Reg. MS nº 1.0683.0160
Farm. Resp.: Jônia Gurgel Moraes
CRF/SP 10.616

Fabricado por:

Baxter S.A., Lessines, Bélgica

Importado por:

Baxter Hospitalar Ltda.
Rua Henri Dunant, 1.383 – Torre B
12º andar, Conj. 1201 e 1204
CNPJ: 49.351.786/0001-80

SAC – Serviço de Atendimento ao Consumidor
Tel.: 08000 12 5522
www.baxter.com.br

Uso restrito a hospitais.

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 13/02/2015.



Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/06/2014	0471734/14-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Advertências e Precauções Reações adversas	VPS	Solução injetável 1g/2,5g/5g/10g/ 20g
09/10/2014	0902790/14-4	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VPS	Solução injetável 1g/2,5g/5g/10g/ 20g
13/02/2015		10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VPS	Solução injetável 1g/2,5g/5g/10g/ 20g