

Sandoglobulina[®]
(imunoglobulina humana)

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.
Pó líófilo injetável + solução diluente
6 g

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Sandoglobulina®
Imunoglobulina humana

APRESENTAÇÕES

Sandoglobulina® é apresentada sob forma de líofilo estéril para injeção, após reconstituição com diluente.

Sandoglobulina® 6g: embalagem contendo 1 frasco-ampola com 6 g de pó líofilo para solução injetável, 1 frasco-ampola com 200 mL de diluente cloreto de sódio 0,9%, 1 conjunto de transferência e 1 sistema de infusão com filtro integrado.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de pó liofilizado contém:

Sandoglobulina® 6g:

imunoglobulina humana.....6,00 g
sacarose.....10,00 g
cloreto de sódio.....máx 0,02 g/g de proteína

No mínimo 96% do total de proteínas são IgGs, das quais pelo menos 90% consistem de formas monoméricas e diméricas. As proteínas restantes são compostas por fragmentos de IgG, albumina, pequenas quantidades de IgG polimérica, traços de IgA (máx. 40 mg por g de proteína) e IgM. A distribuição das subclasses de IgG se assemelha rigorosamente àquela do plasma humano normal.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Terapia de reposição:

Síndromes da Imunodeficiência Primária, 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 Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) congênita e infecções recorrentes.

Imunomodulação:

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

Síndrome de Guillain-Barré

Doença de Kawasaki

Transplante alogênico de medula óssea.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

SANDOGLOBULINA® (concentrado de anticorpos IgG humana) está no mercado desde 1979.

A eficácia da SANDOGLOBULINA® está estabelecida para o tratamento de Distúrbios da Imunodeficiência Primária e vários Distúrbios da Imunodeficiência Secundária e é comprovada por estudos clínicos realizados de acordo com Normas Internacionais.

Referências:

(1) So A, Brenner MK, Hill ID, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with hypogammaglobulinemia. BMJ 1984; 289: 1177-1178.

- (2) Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987; 2: 1075-1077.
- (3) Emanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K, et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of Ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann Int Med* 1988; 109: 777-782.
- (4) Graham-Pole J, Camitta B, Caspar J, et al. Intravenous immunoglobulin may lessen all forms of infection in patients receiving allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia: a pediatric oncology group study. *Bone Marrow Transplantation* 1988; 3: 559-566.
- (5) Boughton BJ, Jackson N, Lim S, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinemia. *Clin Lab Haem* 1995; 17: 75-80.
- (6) Schaad UB, Gianella-Borradori A, Perret B, et al. Intravenous immune globulin in symptomatic pediatric HIV infection. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 300-303.
- (7) Imbach P, Barandun S, d'Appuzzo V, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1981; 1: 1228-1231.
- (8) Blanchette V, Imbach P, Andrew M, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994; 344: 703-707.
- (9) Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, et al. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 1144-1148.
- (10) Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; 349: 225-230.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

Sandoglobulina[®] é uma imunoglobulina humana polivalente, para a administração intravenosa, com um amplo e consistente espectro de anticorpos opsonizantes e neutralizantes contra bactérias, vírus, toxinas bacterianas e outros agentes patogênicos.

A imunoglobulina normal é produzida a partir do plasma de, pelo menos, 1000 doadores. A distribuição de subclasses corresponde rigorosamente àquela do plasma humano.

Cada doação de sangue é testada quanto à ausência de antígeno HBs e anticorpos HIV e HCV. A imunoglobulina do produto é obtida por fracionamento a frio com etanol. O processo de fabricação contém uma série de etapas que removem ou inativam com segurança uma ampla variedade de vírus. Estas incluem uma etapa de nanofiltração e tratamento em pH 4 na presença de pequenas quantidades de pepsina. O tratamento com pH 4/pepsina também cliva agregados potencialmente ativadores de complemento, de modo que o produto é adequado para a administração intravenosa.

As concentrações dos anticorpos contra uma ampla variedade de agentes patogênicos são analisadas em cada lote.

Doses adequadas de **Sandoglobulina**[®] podem restabelecer valores normais em pacientes com baixos níveis de imunoglobulina G. O mecanismo de ação para indicações diferentes da terapia de reposição não foi investigado pormenorizadamente, mas inclui efeitos imunomoduladores.

Após a administração intravenosa, a sacarose adicionada à **Sandoglobulina**[®] é excretada inalterada na urina. Portanto, pacientes diabéticos não precisam ajustar a dose de insulina ou hábitos alimentares.

Propriedades farmacocinéticas:

A imunoglobulina humana normal fica imediatamente e completamente biodisponível na circulação do receptor após a administração intravenosa. A imunoglobulina humana é distribuída de forma relativamente rápida entre o plasma e o fluido extravascular. Após aproximadamente 3-5 dias, o equilíbrio é alcançado entre os compartimentos intra e extravascular. Os anticorpos presentes na SANDOGLOBULINA[®] possuem as mesmas características farmacocinéticas da IgG endógena. A meia-vida biológica da imunoglobulina em indivíduos com níveis séricos normais de IgG é de 30 ± 13 dias, ao passo que foi constatada uma meia-vida de 33 ± 17 dias em pacientes com hipogamaglobulinemia ou agamaglobulinemia primárias, quando tratados com **Sandoglobulina**[®]. A meia-vida da **Sandoglobulina**[®] pode ser reduzida em pacientes com infecções, paraproteinemia e hipoproteinemia hipercatabólica. Entretanto, existem grandes diferenças interindividuais de um paciente para outro, em particular nas síndromes de imunodeficiência primária, que podem exigir o estabelecimento de dose individual.

IgG e complexos IgG são metabolizados nas células do sistema reticuloendotelial.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes do produto. Hipersensibilidade às imunoglobulinas homólogas, especialmente em casos muito raros de deficiência de IgA, quando o paciente tem anticorpos anti-IgA.

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

Não há contra-indicação relativa à faixa etária.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais:

Certos eventos adversos graves podem estar relacionados à velocidade de infusão. A velocidade de infusão recomendada no item **Modo de Usar** deve ser seguida rigorosamente. Os pacientes devem ser acompanhados de perto e cuidadosamente observados quanto a quaisquer sintomas 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, com ou sem deficiência de IgA;
- Em pacientes tratados com imunoglobulina humana normal pela primeira vez ou, em casos raros, quando o produto contendo imunoglobulina humana normal é substituído ou quando houve um longo intervalo desde a infusão anterior.

As reações de hipersensibilidade verdadeiras são raras. Estas podem ocorrer em casos muito raros de deficiência de IgA com anticorpos anti-IgA.

Raramente, a imunoglobulina humana normal pode induzir a uma queda de pressão arterial com uma reação anafilática, mesmo em pacientes que toleraram o tratamento anterior com imunoglobulina normal.

Complicações potenciais podem muitas vezes ser evitadas garantindo:

- Que os pacientes não são hipersensíveis à imunoglobulina humana normal, através da injeção inicial lenta do produto (0,5 -1 mL / min; cerca de 10-20 gotas / min, de uma solução de IgG a 3%);
- Que os pacientes são cuidadosamente monitorados quanto a quaisquer sintomas durante todo o período de infusão. A fim de detectar potenciais efeitos adversos, os pacientes devem ser monitorados durante a primeira infusão e na primeira hora após a primeira infusão, em particular, aqueles pacientes que nunca usaram a imunoglobulina humana normal, aqueles que mudaram para um produto alternativo contendo imunoglobulina intravenosa ou quando houve um longo intervalo desde a infusão anterior. Todos os outros pacientes devem ser acompanhados durante pelo menos 20 minutos após a infusão;
- No caso de diabetes mellitus latente (que pode estar associada com glicosúria transitória), diabetes mellitus manifesto ou paciente sob dieta com baixo teor de açúcar, o teor de glicose deve ser levado em consideração (relevante apenas se uma solução de glicose 5% for utilizada como diluente).

Casos de insuficiência renal aguda foram relatados em pacientes tratados com imunoglobulina intravenosa.

Na maioria dos casos, foram identificados fatores de risco, tais como insuficiência renal pré-existente, diabetes mellitus, hipovolemia, obesidade, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos ou idade superior a 65 anos.

Em todos os pacientes, a administração de imunoglobulina intravenosa requer:

- Hidratação adequada antes do início da infusão do produto;
- Monitoramento da excreção urinária;
- Acompanhamento dos níveis de creatinina sérica;
- Evitar o uso concomitante de diuréticos de alça.

Em caso de insuficiência renal, a interrupção do tratamento deve ser considerada.

Embora estes relatos de disfunção renal e insuficiência renal aguda tenham sido associados com o uso de muitos produtos contendo imunoglobulina intravenosa (IGIV), aqueles contendo sacarose são responsáveis por uma grande parte do número total de relatos. Em pacientes sob risco, deve-se considerar a utilização de produtos IGIV que não contenham sacarose. Além disso, o produto deve ser administrado na concentração e velocidade de infusão mais baixa possíveis.

No caso de uma reação adversa, a velocidade de administração deve ser reduzida ou a infusão deve ser interrompida. O tratamento necessário depende da natureza e gravidade dos efeitos adversos.

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

Com a administração de medicamentos produzidos a partir de sangue ou plasma humanos, a possibilidade de doenças infecciosas causadas pela transmissão de agentes patogênicos, incluindo aqueles de natureza até o

momento desconhecida, não pode ser totalmente excluída. No entanto, as seguintes medidas são tomadas para reduzir o risco da transmissão de material infeccioso:

- Seleção de doadores de acordo com critérios rigorosos;
 - Testes de doações individuais para HBsAg e anticorpos de HIV e HCV;
 - Teste do pool de plasma para material de genoma de HCV, HBsAg e anticorpos HIV;
 - Procedimento de inativação / remoção introduzido no processo de fabricação e validado com modelos virais. Este procedimento é considerado eficaz contra o HIV, HCV, HAV, parvovírus B19 e HVB.
- Toda vez que a **Sandoglobulina**[®] for administrada, o nome e o número do lote do produto devem ser registrados.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e/ou operar máquinas:

Não existem evidências que sugiram que as imunoglobulinas causam diminuição da capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Uso na gravidez:

Categoria C de risco na gravidez: Como estudos de reprodução não foram realizados em animais e a experiência com mulheres grávidas ainda é limitada, **Sandoglobulina**[®] não deve ser administrada durante a gravidez, a menos que estritamente indicado.

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

Uso em idosos:

A administração de **Sandoglobulina**[®] em pacientes idosos deve ser feita com muito cuidado, pois nestes pacientes o risco de reações adversas é maior.

Uso em crianças:

Sandoglobulina[®] pode ser usada em crianças, adequando-se as doses para a faixa etária.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Sandoglobulina[®] não deve ser misturada com outros medicamentos. O produto deve ser sempre administrado através de uma linha de infusão separada com um filtro integrado.

Vacinas vivas atenuadas: A administração de imunoglobulina pode prejudicar a eficácia de vacinas vivas atenuadas tais como sarampo, caxumba, rubéola e varicela, por um período de pelo menos 6 semanas e até 3 meses. Após a administração deste produto, um intervalo de 3 meses deverá decorrer antes da vacinação com vacinas vivas atenuadas. No caso de sarampo, esta eficácia reduzida pode persistir por até um ano, assim, pacientes que receberam a vacina contra sarampo devem ter seu status de anticorpos monitorado.

Efeito sobre testes sorológicos: Após a infusão de imunoglobulinas, o aumento transitório de diversos anticorpos passivamente transferidos para o sangue do paciente pode levar a resultados falso-positivos nos testes sorológicos.

A transmissão passiva de anticorpos para antígenos eritrocitários, por exemplo, A, B e D, pode dar resultados falsos em alguns testes sorológicos para isoanticorpos eritrocitários (por exemplo, teste de Coombs) e para a contagem de reticulócitos e teste de haptoglobina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Sandoglobulina[®] deve ser conservada em temperatura de 2°C a 8°C, protegida da luz. Não congelar. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, quando armazenada conforme recomendado. A estabilidade química e física da solução reconstituída foi demonstrada por 24 horas a 4°C e por 12 horas a 30°C.

Para evitar contaminação microbiológica, Sandoglobulina[®] **deve ser usada imediatamente.**

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 produto liofilizado apresenta-se como uma massa sólida friável branca ou ligeiramente amarela. A solução reconstituída é límpida e livre de precipitados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Administração:

Sandoglobulina[®] deve ser armazenada na forma liofilizada e reconstituída antes da utilização. A concentração e, conseqüentemente, o volume da solução de **Sandoglobulina**[®] a ser administrado e a natureza do diluente devem ser ajustados de acordo com as necessidades de fluido, eletrólito e calorias em cada situação individual do paciente. Os pacientes tratados com **Sandoglobulina**[®] devem ter uma condição de hidratação normal. Uma solução de cloreto de sódio 0,9% (incluída na embalagem), água para injeção ou uma solução de glicose 5% podem ser usadas como diluente. O intervalo de concentração para a solução reconstituída é de 3% a 12%. Note-se que uma solução a 3% em água é hipotônica (192 mOsm / kg).

Tabela 1: Osmolalidade (mOsm / kg) em função do solvente e da concentração.

Solvente	Concentração			
	3%	6%	9%	12%
Solução de cloreto de sódio 0,9%	498	690	882	1074
Solução de glicose 5%	444	636	828	1020
Água para injeção	192	384	576	768

A apresentação de 6g de Sandoglobulina[®] constitui uma solução a 3% quando o líofilo é dissolvido com todo conteúdo do diluente fornecido (NaCl 0,9%). Para preparar concentrações maiores, o volume de diluente é reduzido para dar a concentração desejada, conforme mostrado na tabela abaixo:

Tabela 2: Volume de Diluente Requerido (ml)

Concentração	Dose
	6 g
3%	200
6%	100
9%	66
12%	50

A dissolução e administração devem ser efetuadas utilizando-se o equipamento fornecido na embalagem, que se destina à utilização única. Se o diluente requerido não for fornecido em frascos com o volume necessário, a quantidade requerida de diluente deve ser medida com uma seringa (não incluída na embalagem) e injetada no frasco do líofilo com cuidado, para evitar a formação de espuma. A solução reconstituída não deve ser congelada e descongelada novamente, mas deve ser usada imediatamente após a reconstituição. É preferível utilizar o conjunto de infusão com filtro integrado fornecido com o produto para a infusão da solução. Se isso não for possível, deve-se ter o cuidado de utilizar um conjunto de infusão alternativo, que também inclua um filtro integrado. Peças usadas do frasco do produto não devem ser reutilizadas.

Os pacientes tratados com SANDOGLOBULINA[®] pela primeira vez devem receber uma infusão de uma solução a 3% a uma velocidade de 0,5-1 ml/min. (cerca de 10-20 gotas / min.). Se nenhum efeito indesejável ocorrer dentro de 15 minutos, a velocidade de infusão pode ser aumentada para 1-1,5 ml / min. (cerca de 20-30 gotas/min.) nos próximos 15 minutos e depois para 2-2,5 ml / min. (cerca de 40-50 gotas / min.). Em todos os pacientes tratados regularmente com SANDOGLOBULINA[®] e com boa tolerância, a infusão pode ser iniciada com 1-1,5 ml / min. Se for necessária a infusão de mais de um frasco no mesmo dia, o segundo e todos os frascos subsequentes podem ser administrados a uma concentração mais elevada (até 12%) ou mais rapidamente (aumentar a velocidade lentamente e monitorar o paciente).

Preparação da solução para infusão (ver Figs. 1-4):

Se um frasco contendo a quantidade necessária de diluente foi fornecido, o seguinte procedimento pode ser adotado:

1. Retirar a tampa plástica protetora do frasco do líofilo e do frasco do diluente e desinfetar as duas tampas de borracha com álcool. Remover a cobertura de proteção do conjunto de transferência e inserir a agulha exposta no frasco do diluente.

2 a e b. Retirar a segunda cobertura de proteção do conjunto de transferência. Segurar os dois frascos conforme mostrado na fig. 2-a, conectar rapidamente o frasco do diluente no frasco do líófilo e girar a unidade combinada para a posição vertical (Fig. 2b). O vácuo no frasco do líófilo somente pode ser mantido e utilizado para a transferência, o que acelera a dissolução, se os frascos forem conectados rapidamente e colocados imediatamente na posição vertical. Deixar o diluente fluir para o frasco do líófilo.

3. Retirar o frasco vazio do diluente, interrompendo assim o vácuo. Isto reduzirá a espuma e acelerará o processo de dissolução. Retirar o conjunto de transferência.

4. Agitar vigorosamente o frasco do líófilo com movimentos circulares, mas não sacudir, caso contrário, se formará espuma que demora a desaparecer. O líófilo dissolverá dentro de alguns minutos. Se apenas uma parte do diluente fornecido com o produto for ser transferida, o diluente excedente deve primeiro ser retirado do frasco com uma seringa e agulha estéreis. Depois disso, o solvente remanescente pode ser transferido, como descrito acima, fazendo uso do vácuo no frasco do produto.

A quantidade de diluente estéril necessária quando outros diluentes ou concentrações maiores de IgG são utilizadas é apresentada na Tabela 2. Seguir os procedimentos de assepsia e extrair a quantidade necessária de diluente para uma seringa estéril. Em seguida, injetar o diluente no frasco do líófilo.



Administrar apenas a solução límpida, livre de precipitados, utilizando o sistema de infusão com filtro integrado que está incluído na embalagem.

Posologia:

A dose e o intervalo entre doses da infusão dependem da indicação. Na terapia de reposição, pode ser necessária a individualização da dose para cada paciente, dependendo dos parâmetros farmacocinéticos e da resposta clínica. Os seguintes regimes posológicos são apresentados como orientação:

Terapia de reposição nas síndromes de imunodeficiência primária

A posologia deverá assegurar um nível plasmático de IgG (medido antes da próxima infusão) de pelo menos 4 a 6 g / l. Três a seis meses são necessários após o início da terapia até que a concentração de equilíbrio seja atingida. A dose inicial recomendada é de 0,4 a 0,8 g / kg de peso corporal, seguida de pelo menos 0,2 g / kg de peso corporal a cada três semanas. A dose necessária para manter um nível plasmático de IgG de 6 g / l é da ordem de 0,2 a 0,8 g / kg de peso corporal por mês. O intervalo entre as doses, quando a concentração do estado estacionário é atingida, varia de 2 a 4 semanas. O nível plasmático de IgG deve ser monitorado para determinar a dose necessária e o intervalo entre as doses.

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

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

Púrpura trombocitopênica idiopática

Para o tratamento de um episódio agudo, a dose recomendada é de 0,8 a 1 g / kg de peso corporal em um dia, a qual pode ser repetida no 3º dia se for necessário, ou uma dose diária de 0,4 g/kg de peso corporal por 2 a 5 dias sucessivos. O tratamento pode ser repetido se for clinicamente indicado.

Síndrome de Guillain-Barré

A dose recomendada é de 0,4 g / kg de peso corporal / dia, por 3 a 7 dias. A experiência em crianças é limitada.

Doença de Kawasaki

A dose recomendada é de 1,6 a 2 g / kg de peso corporal dividida em várias doses durante 2 a 5 dias ou 2 g / kg de peso corporal, como uma única dose. Em ambos os casos, o tratamento deve ser dado em adição ao tratamento com ácido acetilsalicílico.

Transplante alogênico de medula óssea

O tratamento com a imunoglobulina humana normal pode ser usado como parte do regime de preparação e após o transplante.

Para o tratamento de infecções e profilaxia da doença enxerto versus hospedeiro (rejeição de transplante), a posologia deve ser adaptada individualmente. A dose inicial é normalmente de 0,5 g / kg de peso corporal por semana, começando sete dias antes do transplante e continuando por até 3 meses após o transplante. No caso de uma deficiência persistente na produção de anticorpos, uma dose de 0,5 g / kg de peso corporal por mês é recomendada até que os níveis de anticorpos voltem ao normal. As recomendações de dose estão resumidas no quadro a seguir:

Indicação Terapêutica	Dose	Intervalo entre as injeções
Terapia de reposição:	Dose inicial:	a cada 2-4 semanas até obter um nível plasmático de IgG de pelo menos 4-6 g/L
▪ Síndrome da imunodeficiência primária	0,4-0,8 g/kg peso corporal	
	Doses posteriores:	
	0,2-0,8 g/kg peso corporal	
▪ Síndrome da imunodeficiência secundária	0,2-0,4 g/kg peso corporal	a cada 3-4 semanas até obter um nível plasmático de IgG de pelo menos 4-6 g/L
▪ Crianças com AIDS	0,2-0,4 g/kg peso corporal	a cada 3 - 4 semanas
Imunomodulação:		
▪ Púrpura trombocitopênica idiopática	0,8 -1 g/kg peso corporal ou 0,4 g/kg peso corporal/dia	no 1º dia; repetir uma vez a dose dentro de 3 dias, se necessário. durante 2-5 dias
▪ Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg peso corporal/dia	durante 3-7 dias
▪ Doença de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg peso corporal ou 2 g/kg peso corporal	em várias doses durante 2-5 dias, em adição ao tratamento com ácido acetilsalicílico. em uma dose, em adição ao tratamento com ácido acetilsalicílico.
Transplante alogênico de medula óssea		
▪ Tratamento de infecção e profilaxia da doença enxerto versus hospedeiro	0,5 g/kg peso corporal	semanalmente, começando 7 dias antes do transplante até 3 meses depois.
▪ Deficiência persistente de anticorpos	0,5 g/kg peso corporal	mensalmente até a normalização dos níveis de anticorpos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações são comuns (>1/100, <1/10): cefaleia, náusea, vômitos, diarreia, fadiga, tontura, tremores, sudorese, febre (hipertermia), reações alérgicas, mialgia, artralgia, hipotensão e lombalgia moderada podem ocorrer ocasionalmente. Reações incomuns (>1/1000, <1/100): dor abdominal, cianose, dispneia, aperto ou dor no peito, rigidez, palidez, hipertensão, hipotensão e taquicardia. A maioria desses efeitos está relacionada à taxa de infusão e pode ser aliviada reduzindo ou interrompendo temporariamente a infusão.

Reações raras (<1/10.000, 1/1.000): imunoglobulina humana normal pode causar queda súbita na pressão arterial e em casos isolados até choque anafilático, mesmo quando o paciente não mostrou qualquer reação após tratamento prévio.

Casos de meningite asséptica reversível, casos individuais de anemia hemolítica / hemólise reversível e casos raros de reações cutâneas transitórias foram observados após a administração de imunoglobulina humana normal.

Foram observadas elevações da creatinina sérica e / ou insuficiência renal aguda.

Reações muito raras (<1/10.000) Reações tromboembólicas como infarto do miocárdio, AVC, embolia pulmonar e trombose venosa profunda.

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

10. SUPERDOSE

Uma superdose pode levar à sobrecarga de fluidos e hiperviscosidade, especialmente nos pacientes sob risco, incluindo os pacientes idosos ou com insuficiência renal.

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

DIZERES LEGAIS

MS 10151.0120

Farm. Resp.: Ulisses Soares de Jesus

CRF – SP 67.021

Fabricado por: **CSL Behring AG**

Wankdorfstrasse 10

CH-3000 Berna 22 , Suíça

Embalado por: **CSL Behring AG**

Untermattweg 8, 3027 Berna – Suíça

Diluyente fabricado por: **Solpharm Pharmazeutische Erzeugnisse GmbH**

Industriestrasse 3,34212 Melsungen, Alemanha

Importado por: **CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.**

Rua Olímpíadas, 134, 9º andar

CEP: 04551-000, São Paulo – SP

CNPJ 62.969.589/0001-98

Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): 0800 600 88 10

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

fr_25.09.2014



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	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
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	Pó líofilo injet. + diluente 6 g
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	Pó líofilo injet. + diluente 6 g
NA	NA	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	Pó líofilo injet. + diluente 6 g

Sandoglobulina[®] Privigen[®]
(imunoglobulina humana)

**CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos
Ltda.**
Solução para infusão
100 mg/mL

Sandoglobulina® Privigen®
imunoglobulina humana

CSL Behring

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Sandoglobulina® Privigen®
imunoglobulina humana

Apresentações

Frasco-ampola contendo 25 mL, 50 mL ou 100 mL com 100 mg/mL de solução para infusão.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução de **Sandoglobulina® Privigen®** contém 100 mg de proteína plasmática humana com um teor de IgG de pelo menos 98% (solução a 10%).

Distribuição das subclasses de IgG (valores médios): IgG1 67,8%, IgG2 28,7%, IgG3 2,3%, IgG4 1,2%.

O teor máximo de IgA é de 0,025 mg/mL

Excipientes: L-prolina e água para injetáveis

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Terapia de reposição em:

Doenças de imunodeficiência primária 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

Transplante alogênico de medula óssea.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

Estudos Pré-clínicos:

A segurança de **Sandoglobulina® Privigen®** foi investigada em diversos estudos pré-clínicos. Uma ênfase particular foi colocada na investigação do excipiente L-prolina. A L-prolina é um aminoácido fisiológico, não-essencial. Estudos realizados em ratos tratados com doses diárias de L-prolina de 1450 mg/kg de peso corpóreo, não apresentaram qualquer evidência de teratogenicidade ou de embriotoxicidade. Estudos de genotoxicidade da L-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-farmacologia adicionais de L-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 intravenosamente, paravenosamente, intra-arterialmente e subcutaneamente, o produto foi bem tolerado.

Estudos Clínicos:

A segurança e a eficácia de **Sandoglobulina® Privigen®** foram investigadas em dois estudos prospectivos, abertos, de braço único, multicêntricos, realizados na Europa (estudo PTI) e na Europa e nos EUA (estudo IDP). 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).

No estudo principal, oitenta pacientes entre 3 e 69 anos de idade com doença da imunodeficiência primária (IDP) receberam uma infusão de **Sandoglobulina® Privigen®** a uma dose mediana de 200 - 888 mg/kg de peso corpóreo, 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 principal e 10 eram pacientes novos). Os resultados do estudo principal foram confirmados pelo estudo de extensão para a média das concentrações mínimas de IgG (9,31g/L a 11,15g/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).

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 10⁹/L. Depois da administração de **Sandoglobulina® Privigen®** a uma dose de 1g/kg de peso corpóreo, em dois dias consecutivos, a contagem de plaquetas subiu para pelo menos 50 x 10⁹/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 10⁹/L por um período médio de 15,4 dias.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Sandoglobulina® Privigen® contém imunoglobulina humana para administração intravenosa.

Propriedades Farmacodinâmicas:

Sandoglobulina® Privigen® não contém principalmente imunoglobulina G (IgG) com um amplo espectro de anticorpos funcionalmente intactos contra agentes infecciosos. 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 (“limpeza”, uma função anti-inflamatória das imunoglobulinas intravenosas) é preservada em

Sandoglobulina® Privigen®.

Sandoglobulina® Privigen® não causa ativação não-específica do sistema do complemento ou da pré-caliceína.

Sandoglobulina® Privigen® contém todos os anticorpos da imunoglobulina G presentes na média da população. É fabricado a partir do plasma de pelo menos 1000 doadores. A distribuição da subclasse de IgG corresponde aproximadamente àquela do plasma humano não processado. Doses adequadas de **Sandoglobulina® Privigen®** podem restaurar os níveis baixos de IgG ao normal.

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

Propriedades farmacocinéticas:

Após a administração intravenosa, toda a imunoglobulina humana normal está imediatamente e completamente biodisponível na corrente sanguínea do paciente. Esta 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.

Os parâmetros farmacocinéticos de **Sandoglobulina® Privigen®** foram determinados no estudo clínico realizado em pacientes com doença da imunodeficiência primária (vide item “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA”). Vinte e cinco pacientes (entre 13 e 69 anos de idade) em um estudo principal 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 com doença da imunodeficiência primária no estudo principal foi de 36,6 dias, e de 31,1 dias no estudo de extensão. Essa meia-vida pode variar de paciente para paciente.

Parâmetros farmacocinéticos de **Sandoglobulina® Privigen®** em pacientes com doença da imunodeficiência primária:

Parâmetro	Estudo Principal (n=25) Mediana (variação)	Estudo de extensão (n=13) Mediana (variação)
Cmax (concentração máxima)	23,4 g/L (10,4 - 34,6)	26,3 (20,9-32,9)
Cmin (concentração mínima)	10,2 g/L (5,8 -14,7)	9,75 (5,72-18,01)
t½ (meia-vida)	36,6 dias (20,6 - 96,6)	31,1 (14,6-43,6)

A IgG e os complexos de IgG são quebrados nas células do sistema reticuloendotelial.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou ao excipiente.

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

Hiperprolinemia, doença muito rara, que afeta apenas poucas famílias no mundo inteiro.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais:

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: Modo de Usar” seja seguida. Os pacientes devem ser monitorados de perto e cuidadosamente observados quanto a qualquer sintoma durante 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 corpóreo (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.

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 casos muito raros de deficiência de IgA e com anticorpos anti-IgA.

Em raras ocasiões, a imunoglobulina humana pode causar uma queda na pressão arterial com uma reação anafilactóide, mesmo em pacientes que haviam tolerado o tratamento anterior com imunoglobulina humana.

Anemia hemolítica:

Produtos contendo IgIV podem conter anticorpos contra grupos sanguíneos, que podem atuar como hemolisinas e induzir opsonização in vivo de hemácias com imunoglobulina, causando uma reação de antiglobulina direta positiva (teste de Coomb) e, raramente, a hemólise.

Anemia hemolítica pode se desenvolver após a terapia IgIV devido ao maior sequestro de hemácias. Casos isolados de disfunção renal/ falência renal ou coagulação intravascular disseminada relacionados à hemólise ocorreram.

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, estado inflamatório subjacente. É recomendada uma maior vigilância dos pacientes com grupos sanguíneos A, B e AB os quais recebem altas doses para indicações não relacionadas a imunodeficiência primária. A hemólise foi raramente relatada em pacientes sob uma terapia de reposição para imunodeficiência primária.

Pacientes usando IgIV devem ser monitorados para sinais e sintomas clínicos de hemólise. Se sinais e/ou sintomas de hemólise aparecerem durante ou após uma infusão com IgIV, a interrupção do tratamento com imunoglobulina intravenosa deve ser considerada (veja também seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Síndrome da meningite asséptica (SMA):

A síndrome da meningite asséptica tem sido relatada em associação ao tratamento com IgIV. A descontinuação do tratamento com IgIV resultou em remissão da SMA em alguns dias sem sequelas. A síndrome geralmente inicia-se entre algumas horas a 2 dias após o tratamento com IgIV. 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 mg/dl.

A SMA pode ocorrer mais frequentemente em associação com altas doses de IgIV (2g/kg).

Tromboembolismo:

Existe evidência clínica de uma associação entre a administração de IgIV e eventos tromboembólicos como o infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar e trombose venosa profunda. 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).

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 IgIV deve ser considerada. Embora estes relatos de disfunção renal e de insuficiência renal aguda tenham sido associados ao uso de muitos dos produtos de IgIV licenciados, aqueles contendo sacarose como estabilizante foram responsáveis por uma parcela desproporcionalmente alta do número total de casos. Portanto, para pacientes em risco, deve ser considerado o uso de produtos de IgIV sem sacarose. **Sandoglobulina® Privigen®** não contém sacarose ou outros açúcares. Em pacientes sob risco de insuficiência renal aguda ou reações tromboembólicas, produtos de IgIV devem ser administrados na menor velocidade de infusão e dose possíveis.

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 o HIV, HBV e HCV e contra vírus não-envelopados tais como o HAV e o parvovírus B19.

A experiência clínica não apresenta 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.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Não há evidência que indique que as imunoglobulinas prejudiquem a capacidade de dirigir ou de 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.

No entanto, a experiência clínica extensiva das imunoglobulinas indica que efeitos prejudiciais sobre o curso da gravidez, feto ou criança recém-nascida são improváveis.

Estudos experimentais do excipiente L-prolina realizados em animais não descobriram toxicidade direta ou indireta que afetasse a gravidez, o desenvolvimento embrionário ou fetal. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

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 possível.

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 vivas atenuadas. 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.

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. Manter o frasco em sua embalagem secundária a fim de protegê-lo da luz. **Sandoglobulina® Privigen®** foi elaborado para uso único. Uma vez aberto o frasco, o tempo e as condições de armazenagem são de responsabilidade do usuário. 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. Foi demonstrado que a estabilidade do medicamento após diluição com solução de glicose 5% para uma concentração final de 50 mg/mL (5%) é de 10 dias a 30°C. No entanto, o aspecto microbiano não foi estudado.

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 farmacocinética e da resposta clínica. Os regimes de dosagem a seguir são dados como uma diretriz.

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 4 a 6 g/L. Após o início da terapia, são necessários 3 a 6 meses para que o equilíbrio ocorra. A dose inicial recomendada é de 0,4 a 0,8 g/kg de peso corpóreo, seguida por pelo menos 0,2 g/kg de peso corpóreo a cada 3 semanas.

A dose necessária para manter uma concentração mínima de IgG de 6 g/L é de 0,2 a 0,8 g/kg de peso corpóreo / mês. Uma vez alcançada a concentração do estado de equilíbrio, o intervalo de dose varia de 2 a 4 semanas. Para verificar a dose necessária e o intervalo de dose correto, as concentrações mínimas de IgG devem ser determinadas.

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 corpóreo a cada 3 a 4 semanas.

Púrpura trombocitopênica imune

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

Síndrome de Guillain-Barré

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

Doença de Kawasaki

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

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 corpóreo por mês é recomendada até que os níveis de anticorpos IgG retornem ao normal.

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 = 50), 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.

As doses recomendadas estão resumidas na tabela a seguir:

Indicações	Dose	Intervalos entre as injeções
Terapia de reposição em:		
Doenças de imunodeficiência primária	Dose inicial: 0,4–0,8 g/kg PC Seguida por: 0,2–0,8 g/kg PC	a cada 2-4 semanas para obter concentrações mínimas de IgG de pelo menos 4-6 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 4-6 g/L
Crianças com infecção congênita por HIV e infecções recorrentes	0,2-0,4 g/kg PC	a cada 3-4 semanas
Indicações	Dose	Intervalos entre as injeções
Imunomodulação:		

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
Transplante alogênico de medula óssea:		
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 corpóreo

Modo de usar:

Sandoglobulina® Privigen® deve ser administrado intravenosamente.

Sandoglobulina® Privigen® é isotônico, com osmolalidade da solução é de 320 mOsmol/kg.

Sandoglobulina® Privigen® é uma solução pronta para uso. O produto deve estar em temperatura ambiente ou corpórea antes de ser utilizado. Administrar utilizando um equipo para infusão com respiro ou com um filtro integrado. A tampa do frasco deve sempre ser furada 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®** 100mg/mL (10%) deve ser diluída com um volume igual de 5% de solução de glicose.

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 corpóreo/h (0,5 mg/kg de peso corpóreo/min, por aproximadamente 30 min.). Se houver boa tolerabilidade, a velocidade de infusão pode ser aumentada gradativamente para 4,8 mL/kg de peso corpóreo/h (8mg/kg PC/min). Em pacientes com doença de imunodeficiência primária que tem tolerado 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 corpóreo/h (12mg/kg peso PC/min).

Incompatibilidades:

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas como calafrios, cefaleia, febre, vômito, reações alérgicas, náusea, dor nas articulações, 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 em pacientes que possuem grupos sanguíneos A, B e AB. Raramente, pode haver o desenvolvimento de anemia hemolítica sendo necessária a transfusão após altas doses de IgIV (veja seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Foi observada elevação dos níveis de creatinina sérica e/ou insuficiência renal aguda.

Reações tromboembólicas como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar e trombose venosa profunda ocorreram em ocasiões muito raras.

Três estudos clínicos foram realizados com **Sandoglobulina® Privigen®** dois em pacientes com imunodeficiência primária (IDP) e um em pacientes com púrpura trombocitopênica imune (PTI). 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. O estudo de PTI foi realizado em 57 pacientes.

A maioria das reações adversas a medicamentos (RAMs) observadas nos três estudos clínicos foram de natureza leve a moderada.

A tabela a seguir mostra uma síntese das RAMs nos três estudos, classificadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgãos MedDRA e frequência. A frequência por infusão foi avaliada de acordo com as seguintes definições: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$), incomum ($\geq 1/1000$ a $<1/100$).

Dentro de cada grupo de incidência, os efeitos indesejáveis foram listados de acordo com a gravidade decrescente.

Sistema de Classe de Órgãos MedDRA	Termo MedDRA	Categoria da frequência de reações adversas
Cardiopatias	Palpitações	Incomum
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Anemia, anisocitose	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Muito comum
	Tonturas, desconforto na cabeça, sonolência, tremores, cefaleia sinusal	Incomum
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia, bolhas orofaríngeas, respiração dolorida, aperto na garganta	Incomum
Distúrbios gastrointestinais	Vômitos, náuseas	Comum
	Diarreia, dor abdominal superior	Incomum
Distúrbios renais e urinários	Proteinúria	Incomum
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Prurido, afecções da pele, suores noturnos, urticária	Incomum
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor nas costas	Comum
	Cervicalgia, dor nas extremidades, rigidez musculoesquelética, espasmos musculares, dor musculoesquelética, mialgia	Incomum
Infecções e infestações	Infecções do ouvido, gripe, nasofaringite	Incomum
Vasculopatias	Rubor, aumento da pressão arterial (hipertensão), diminuição da pressão arterial (hipotensão)	Incomum

Distúrbios gerais e condições do local de administração	Calafrios, fadiga, febre	Comum
	Dor no peito, sintomas gerais, astenia, sintomas semelhantes à gripe, hipertermia, dor, dor no local da injeção	Incomum
Distúrbios hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Incomum
Exames	Bilirrubina conjugada aumentada, bilirrubina do sangue não conjugada aumentada, teste direto de Coombs positivo, teste de Coombs positivo, aumento de lactato desidrogenase no sangue, hematócrito diminuído, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentado, creatinina sanguínea aumentada, diminuição da pressão arterial, aumento da pressão arterial, temperatura corporal aumentada, hemoglobina diminuída.	Incomum

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 causar sobrecarga do volume de líquidos e hiperviscosidade, principalmente em pacientes de risco, incluindo pacientes idosos ou pacientes com insuficiência renal.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0151.0120
Farm. Resp.: Ulisses Soares de Jesus
CRF – SP 67.021

Fabricado por: **CSL Behring AG**
Berna - Suíça
Importado por: **CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.**
Rua Olimpíadas, 134, 9º andar
CEP: 04551-000, São Paulo – SP
CNPJ 62.969.589/0001-98

Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): 0800 600 88 10
USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

fr_25.09.2014



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	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº 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	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	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	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

CSL Behring

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 – MEDICAMENT OS E INSUMOS FARMACÊUTIC OS – (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
NA	NA	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