

Sandoglobulina[®]
imunoglobulina humana

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.
Pó liofilizado para solução injetável para infusão + solução
diluyente
6 g

Sandoglobulina®
imunoglobulina humana

APRESENTAÇÃO

Sandoglobulina® 6g: embalagem contendo 1 frasco-ampola com 6 g de imunoglobulina humana em pó liofilizado para solução injetável para infusão, 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 para solução injetável para infusão 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 (imunoglobulinas humanas), das quais pelo menos 90% consistem de formas monoméricas e diméricas. As proteínas restantes são compostas por fragmentos de IgG, albumina, pequenas quantidades de IgA (máx. 40 mg por g de proteína), pequenas quantidades de IgG polimérica e traços de IgM. A distribuição das subclasses de IgG se assemelha rigorosamente àquela do plasma humano normal.

Os componentes da embalagem primária (frasco-ampola, tampa de borracha, lacre), bem como os itens do kit de transferência, não contêm látex.

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, e outros agentes patogênicos. Em pacientes com síndrome de imunodeficiência primária ou secundária, a **Sandoglobulina®** repõe os anticorpos IgG faltantes, reduzindo então o risco de infecção. Em algumas alterações da função imune, por exemplo trombocitopenia (imune primária) (TIP) e doença de Kawasaki, o mecanismo de ação responsável pelo efeito benéfico de **Sandoglobulina®** não é completamente compreendido.

A posologia adequada de **Sandoglobulina®** pode restaurar os valores normais em pacientes com baixos níveis de imunoglobulina G. O mecanismo de ação em indicações diferentes do tratamento de reposição não foram investigados em detalhes, mas inclui efeitos imunomoduladores.

A imunoglobulina normal é produzida a partir do plasma de, pelo menos, 1000 doadores. s.

Propriedades Farmacocinéticas

Como é administrada por infusão IV, 100% da **Sandoglobulina®** é imediatamente e completamente disponibilizada na circulação sanguínea do paciente. Consequentemente, ocorre a distribuição entre o plasma e o compartimento extravascular e atinge o equilíbrio entre 3-5 dias. Os anticorpos presentes na **Sandoglobulina®** possuem as mesmas características farmacocinéticas que as IgGs endógenas. A meia-vida biológica dos níveis séricos de IgG é em média 21 dias em pacientes com níveis séricos normais de IgG, onde os pacientes com hipogamaglobulinemia primária ou agamaglobulinemia, a média da meia-vida no total de IgG foi determinada como 32 dias. IgG e complexos IgG são metabolizados nas células do sistema reticuloendotelial.

Segurança relacionada à infecção viral

Sandoglobulina® é preparada do plasma de pelo menos 1000 doadores saudáveis, livres de agentes infecciosos (apresentando testes negativos nos históricos médicos, exames clínicos e exames de

sangue laboratoriais) de transfusões de derivados de sangue. A distribuição da subclasse normal de imunoglobulina corresponde à do plasma humano. Em particular, testes para a superfície do antígeno da hepatite B (HBsAg), anticorpos diretos contra vírus da imunodeficiência humana tipo 1 e tipo 2 (HIV-1/HIV-2), e vírus da hepatite C (HCV) são tratados por métodos validados e devem obter resultados negativos. Além disso, o teste para anticorpos HBsAg e HIV-1/2 são repetidos no “pool” de plasma.

As etapas de remoção e a inativação viral fazem parte do processo de fabricação de **Sandoglobulina®**. De modo geral, os mecanismos de depuração viral por eliminação ou inativação são documentados para uma variedade de modelos virais. O procedimento de fracionamento pelo qual a **Sandoglobulina®** é preparada a partir do plasma inclui várias etapas validadas para a eliminação de vírus envelopados e não-envelopados. A segurança viral do produto é garantida ainda por uma etapa de inativação viral de pH 4/pepsina utilizado no processo de fabricação. Esta etapa possui capacidade de inativação dos seguintes vírus: HIV-1 (retrovírus envelopado), vírus da doença de Aujeszky (vírus de DNA envelopado), vírus da diarreia viral bovina (vírus envelopado de RNA, modelo para HCV), e vírus Semiliki Forest (vírus envelopado de RNA, modelo para HCV). O tratamento com pH 4/pepsina também quebra potenciais agregados de complemento-ativantes, então o produto fica apropriado para administração intravenosa. Para complementar os mecanismos de eliminação/inativação viral existentes no processo de fabricação de **Sandoglobulina®**, o processo de nanofiltração foi introduzido como etapa adicional de remoção viral no processo de fabricação de **Sandoglobulina®**. A capacidade de nanofiltração de remover vírus envelopados e não-envelopados foi estabelecida pelos estudos validados usando HIV-1, vírus da diarreia viral bovina, vírus da doença de Aujeszky e enterovírus bovino como modelo viral. Uma etapa adicional de remoção também tem o potencial para eliminar vírus pequenos como os demonstrados para enterovírus bovino. As concentrações de anticorpos contra uma variedade de agentes patogênicos são medidas em cada lote.

Propriedades toxicológicas

Sandoglobulina® administrada via infusão IV em animais de laboratório em doses que são múltiplas das doses humanas não exerceu efeitos tóxicos. No entanto, o teste toxicológico em animais tem pouco valor preditivo para uso humano, pois:

- (a) O volume do fluido associado com uma administração única de uma dose alta resulta em sobrecarga circulatória, e
- (b) Administração repetida é impraticável por causa da formação de anticorpos contra proteínas heterólogas. Sendo constituintes normais do corpo humano, as proteínas contendo imunoglobulinas IV podem ser consideradas não tóxicas a humanos. O amplo uso clínico de **Sandoglobulina®** e outros produtos contendo imunoglobulina em mais de 10 anos não revelou nenhum potencial tóxico, mutagênico ou tumorigênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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.

Pacientes com agamaglobulinemia ou hipogamaglobulinemia grave que nunca receberam terapia de reposição de imunoglobulina, ou que o último tratamento foi feito há 8 semanas ou mais, podem ter maior risco de ter reações anafilactoides, ocasionalmente levando ao choque, enquanto recebem imunoglobulinas (IgG) por via intravenosa em infusão rápida. Nesses pacientes, a infusão rápida deve ser evitada, os sinais vitais devem ser monitorados continuamente e cuidadosamente durante toda a infusão. Adrenalina e corticoide parenteral devem estar disponíveis para o tratamento caso ocorra qualquer reação anafilactóide (veja item “Reações adversas”).

Reações adversas graves podem ocorrer logo após o início da administração ou, às vezes nos 30 a 60 minutos seguintes.

Complicações potenciais podem muitas vezes ser evitadas garantindo:

- Que pacientes não desenvolvam hipersensibilidade à imunoglobulina humana normal, administrando a dose inicial em infusão lenta do produto (0,5 -1 mL/min; cerca de 10-20 gotas/min, de uma solução de IgG a 3%; 30mg/kg/h);

- Que os pacientes estejam sendo 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 e 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;

- O controle da taxa de glicose, 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).

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.

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 das reações adversas.

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

Hipersensibilidade

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

A imunoglobulina via intravenosa não é indicada para pacientes com deficiência específica de IgA onde a única preocupação é a deficiência de 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.

Tromboembolismo

Há evidência clínica da associação entre a administração de imunoglobulinas via intravenosa e eventos tromboembólicos como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (incluindo derrame), embolia pulmonar e trombose venosa profunda, em que se assume estar relacionada ao aumento relativo da viscosidade do sangue devido ao alto influxo de imunoglobulinas em pacientes de risco.

Deve se ter cautela ao prescrever e ao fazer a infusão intravenosa de imunoglobulina em pacientes obesos e em pacientes com fatores de risco de eventos trombóticos (como idade avançada, hipertensão, diabetes mellitus com histórico de doenças vasculares ou eventos trombóticos, pacientes com distúrbios trombolíticos adquiridos ou herdados, pacientes em imobilização por período prolongado, pacientes com hipovolemia grave, pacientes com doenças que aumentam a viscosidade sanguínea).

Em pacientes de risco para reações adversas tromboembólicas, os produtos contendo imunoglobulinas via intravenosa devem ser administrados na menor taxa de infusão possível e na menor posologia.

Insuficiência renal aguda

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.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Assim como qualquer preparação de imunoglobulina via intravenosa, casos de aumento transitório dos níveis de creatinina podem ser raramente relatados após a administração de **Sandoglobulina®**, em alguns pacientes pode ocorrer insuficiência renal aguda. A maioria dos pacientes apresenta múltiplos fatores de risco e estavam recebendo a imunoglobulina via intravenosa pela primeira vez. Além disso, mais de 50% dos pacientes que desenvolveram insuficiência renal aguda receberam > 0,4g/kg de peso corporal por dia.

Embora na maioria dos casos o aumento do nível de creatinina tenha sido moderado, transitório (5-12 dias) e detectado entre 2-5 dias após a infusão, tratamento de suporte pode ser requerido ocasionalmente.

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, aqueles com sacarose são responsáveis por uma grande parte do número total de relatos. Em pacientes de risco, deve-se considerar a utilização de imunoglobulina intravenosa que não contenha sacarose. Além disso, em pacientes com insuficiência renal aguda, os produtos contendo imunoglobulinas via intravenosa devem ser administrados na concentração e com velocidade de infusão mais baixas possíveis.

Síndrome da Meningite Asséptica (SMA)

Foi relatada a ocorrência da SMA em associação ao tratamento com imunoglobulina por via intravenosa. A descontinuação do tratamento com imunoglobulina por via intravenosa resultou em remissão da SMA por vários dias sem sequelas. A síndrome geralmente começa entre algumas horas a 2 dias após o tratamento com imunoglobulina via intravenosa. Os estudos de fluidos cérebro-espinhais são frequentemente positivos, com pleocitoses de vários milhares de células por mm³, predominantemente com séries granulocíticas, e níveis proteicos elevados até várias centenas de mg/dL. A SMA pode ocorrer mais frequentemente em associação a tratamentos com alta dose (2g/kg) de imunoglobulina humana via intravenosa.

Anemia hemolítica

Produtos contendo imunoglobulina humana administrada por via intravenosa podem conter anticorpos contra grupos sanguíneos, os quais podem atuar como hemolisinas e induzir o revestimento in vivo das hemoglobinas com imunoglobulinas, causando uma reação positiva para o teste direto de antiglobulina (teste de Coombs) e, raramente, hemólise. A anemia hemolítica pode ser desenvolvida após o tratamento com imunoglobulina humana via intravenosa devido ao aumento do sequestro de células vermelhas. Os pacientes que recebem imunoglobulinas humanas por via intravenosa devem ser monitorados para sinais clínicos e sintomas de hemólise (veja o item “**9. REAÇÕES ADVERSAS**”).

Interferência com teste sorológico

Após a injeção de imunoglobulina, um aumento transitório de vários anticorpos transferidos passivamente no sangue do paciente pode resultar em teste sorológico falso-positivo. A transmissão passiva de anticorpos a eritrócitos antígenos, ex. A, B, D podem interferir com alguns testes sorológicos para anticorpos pra células vermelhas, por exemplo o teste direto de antiglobulina (DAT, teste direto de Coombs).

Informação para diabetes

Após a administração intravenosa a sacarose não é metabolizada no corpo, mas é excretada inalterada via renal (na urina). No entanto, a quantidade de sacarose administrada via intravenosa no tratamento com **Sandoglobulina**[®] não influencia o estado metabólico da glicose, assim, a adaptação de terapia individual para diabetes (dieta, dose oral de antidiabéticos e ou insulina) não é indicada.

Agentes transmissíveis

Com a administração de medicamentos produzidos a partir de sangue ou plasma humanos, a possibilidade de doenças infecciosas causadas pela transmissão de agentes infecciosos, incluindo aqueles de natureza desconhecida até o momento (veja item “Segurança relacionada à infecção viral”), não pode ser totalmente excluída apesar da seleção cuidadosa do doador, triagem dos doadores individuais e “pools” de plasma para marcadores específicos de infecção, e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para inativação e remoção viral. Isso também se aplica para patógenos emergentes de natureza ainda desconhecida (veja item “Segurança relacionada à infecção viral”). 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.

Nenhuma transmissão de hepatite A ou parvovirus B19 como um resultado da administração de produtos com imunoglobulinas foram observadas, e, portanto, supõe-se que o teor de anticorpos constitui uma contribuição importante à segurança viral.

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.

Gravidez e Lactação

A segurança deste medicamento para uso durante a gravidez não foi estabelecida em estudos clínicos controlados e, por isso, deve ser utilizado com cautela em grávidas e lactantes. Experiências clínicas com imunoglobulinas sugerem que não há efeitos prejudiciais durante a gravidez, nem ao feto e nem ao neonato.

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.

Imunoglobulinas são excretadas no leite e podem contribuir para a transferência de anticorpos protetores ao neonato.

Categoria C - 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 há maior risco de reações adversas.

Uso em crianças

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

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. Em crianças que receberam doses de 0,4 a 1,0g/Kg de peso corporal de imunoglobulina intravenosa para tratamento repetido de trombocitopenia imune primária ou para outras alterações, a vacina de sarampo deve ter um intervalo de pelo menos 8 meses. No entanto, pacientes que receberam vacina de sarampo devem verificar o status dos anticorpos.

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 pó 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 liofilizado 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 liofilizado 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.

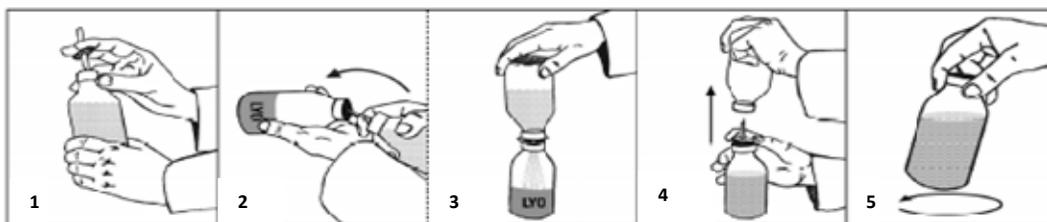
Os pacientes tratados com **Sandoglobulina®** pela primeira vez devem receber uma infusão de uma solução a 3% a uma velocidade de 0,5-1 ml/min. (cerca de 10 - 20 gotas / min.). Se nenhum efeito indesejável ocorrer dentro de 15 minutos, a velocidade de infusão pode ser aumentada para 1-1,5 ml / min. (cerca 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).

A) 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:

- a) 1. Retirar a tampa plástica protetora do frasco do liofilizado 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**.
- b) 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 liofilizado e girar a unidade combinada para a posição vertical (Fig. 2b). O vácuo no frasco do liofilizado 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 liofilizado.
- c) 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 liofilizado com movimentos circulares, mas não sacudir, caso contrário, se formará espuma que demora a desaparecer. O liofilizado 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 liofilizado.



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: | | |
| Síndrome da imunodeficiência primária | Dose inicial: 0,4-0,8 g/kg peso corporal | a cada 2-4 semanas até obter um nível plasmático de IgG de pelo menos 4-6 g/L |
| | 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 1,6 - 2 g/kg peso corporal | durante 3-7 dias em várias doses durante 2-5 dias, em adição ao tratamento com ácido acetilsalicílico. |
| Doença de Kawasaki | ou 2 g/kg peso corporal | 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

Os pacientes que recebem imunoglobulina humana pela primeira vez geralmente apresentam maior frequência de eventos adversos, e também de grandeza menor, que aqueles que estão em tratamento regular.

Se forem observadas contraindicações, precauções de uso, e recomendações para posologia e modo de uso (veja os itens correspondentes), reações adversas severas (intensas) a **Sandoglobulina®** podem ocorrer, mas são raras.

Reações leves que são comuns (>1/100, <1/10): observadas durante a infusão incluem: cefaleia, náusea, vômitos, diarreia, fadiga, mal-estar, tontura, tremores, sudorese, febre (hipertermia), ruborização, reações alérgicas, mialgia, artralgia e lombalgia moderada.

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 de hipersensibilidade após tratamento prévio.

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

Em poucos pacientes, reações cutâneas transitórias incluindo eczema foram observadas vários dias após a administração de **Sandoglobulina**[®]. Hipotensão severa, colapso circulatório e perda de consciência são eventos muito raros. Se estas situações ocorrerem, a infusão deverá ser descontinuada até que haja regressão dos sintomas. O tratamento com adrenalina, corticoesteróides, anti-histamínicos, e fluidos IV podem ser indicados.

Como em outras preparações de imunoglobulina humanas via intravenosa, disfunção renal transitória, hemólise e casos de meningite asséptica reversível podem ser relatadas em poucos pacientes (veja o item “**Advertências e Precauções**”). Reações hemolíticas reversíveis foram observadas em pacientes, principalmente nos de grupo sanguíneo A, B e AB. A anemia hemolítica que requer transfusão pode ser desenvolvida após uma alta dose de imunoglobulina humana via intravenosa (veja item “**Advertências e Precauções**”).

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

Reações tromboembólicas tem sido relatadas em pacientes idosos, em pacientes com sinais de isquemia cerebral ou cardíaca e em obesos ou pacientes com hipovolemia severa.

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

10. SUPERDOSE

Uma superdose pode levar à sobrecarga de fluidos e hiperviscosidade, especialmente nos pacientes de 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.: Cristina J. Nakai

CRF – SP 14.848

Fabricado por:

CSL Behring AG

Berna, Suíça

Embalado por:

CSL Behring AG

Berna, Suíça

Diluyente fabricado por:

Solupharm Pharmazeutische Erzeugnisse GmbH

Melsungen, Alemanha

Importado por:

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rua Gomes de Carvalho, 1195 - Cj. 32

CEP 04547-004 – São Paulo - SP

CNPJ 62.969.589/0001-98



sac@cslbehring.com

**USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

SmPC_06.2015_v02



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 - MEDICAMENTO S E INSUMOS FARMACÊUTICO S - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA - RESPONSÁVEL TÉCNICO | 10/04/2014 | Dizeres legais | VP/VPS | Pó liófilo 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 - MEDICAMENTO S E INSUMOS FARMACÊUTICO S - (Alteração de AFE) de IMPORTADORA do produto – ENDEREÇO DA SEDE | 21/07/2014 | Dizeres legais | VP/VPS | Pó liófilo injet. + diluente 6 g |
| 21/10/2014 | 0943141/14-1 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 25/09/2014 | 0798687/14-4 | 7115 - Alteração na AFE/AE – Responsável Técnico (automático) | 25/09/2014 | Dizeres legais | VP/VPS | Pó liófilo injet. + diluente 6 g |
| 11/05/2015 | 0413283/15-1 | 10456 – | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|---|------------|---|----|----------------------------------|
| | | PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | | | | | (Alterações apenas para a Sandoglobulina® Privigen®) | | |
| 29/07/2015 | 0671470/15-6 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | NA (Alterações apenas para a Sandoglobulina® Privigen®) | NA | NA |
| 28/07/2016 | 128578/16-1 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | NA (Alterações apenas para a Sandoglobulina® Privigen®) | NA | NA |
| 28/10/2016 | 2434312/16-9 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | Dizeres legais | NA | Pó liófilo injet. + diluente 6 g |
| 05/04/2017 | 0547019/17-6 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de | 18/05/2015 | 0436210/15-1 | 1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica | 06/03/2017 | NA (Alterações apenas para a Sandoglobulina® Privigen®) | NA | NA |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|---|------------|---|--------|----------------------------------|
| | | texto de bula – RDC 60/12 | | | | | | | |
| 30/08/2017 | 1839282/17-2 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | Padronização do texto em todos os itens da bula. | VP/VPS | Pó liófilo injet. + diluente 6 g |
| 15/03/2018 | 0203551/18-1 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | NA (Alterações apenas para a Sandoglobulina® Privigen®) | NA | NA |
| 16/05/2018 | 0391973/18-1 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 06/02/2018 | 0101160/18-0 | 7162 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA do produto - ENDEREÇO DA SEDE | 16/04/2018 | Dizeres legais | VP/VPS | Pó liófilo injet. + diluente 6 g |
| 08/06/2018 | 0460125/18-4 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | NA (Alterações apenas para a Sandoglobulina® Privigen®) | NA | NA |

| | | | | | | | | | |
|------------|---|---|----|----|----|----|---|----|----|
| 17/07/2018 | - | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | NA (Alterações apenas para a Sandoglobuli na® Privigen®) | NA | NA |
|------------|---|---|----|----|----|----|---|----|----|