

Endobulin Kiovig®
Imunoglobulina G

APRESENTAÇÕES

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

VIA INTRAVENOSA OU SUBCUTÂNEA USO ADULTO E PEDIÁTRICO

ENDOBULIN KIOVIG, solução injetável a 10% é fornecido em duas apresentações:

ENDOBULIN KIOVIG	
- 1 Frasco de vidro contendo 25 mL	2,5 g
ENDOBULIN KIOVIG	
- 1 Frasco de vidro contendo 50 mL	5 g

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável contém 100 mg de imunoglobulina G.

imunoglobulina G	100 mg
água para injetáveis	1 mL

Excipiente: glicina.

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

Distribuição das subclasses de IgG (valores aproximados): IgG₁ ≥ 56,9%; IgG₂ ≥ 26,6%; IgG₃ ≥ 3,4%; IgG₄ ≥ 1,7%

Conteúdo máximo de IgA: 0,14 mg/mL

1. INDICAÇÕES

Terapia de reposição em:

Síndromes de imunodeficiências primárias, tais como:

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

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

Crianças com AIDS congênita e infecções de repetição.

Imunomodulação:

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

Síndrome de Guillain-Barré

Doença de Kawasaki

Transplante de medula óssea alogênico

Neuropatia Motora Multifocal (NMM)

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Administração intravenosa

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

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

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

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

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

Neuropatia Motora Multifocal (NMM)

Um estudo ⁽³⁾ controlado, randomizado contra placebo, duplo-cego, com *cross-over*, foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança/tolerabilidade do GAMMAGARD LIQUID (nome comercial nos EUA de uma imunoglobulina G líquida 10%) em 44 indivíduos adultos com Neuropatia Motora Multifocal. O estudo analisou a força de preensão nas mãos mais afetadas (medida com dinamômetro) e Escala de Incapacidade Neurológica de Guy (GNDS). Voluntários foram submetidos a um regime de imunoglobulina licenciada (a dose de manutenção variou de 0,5 a 2,0 g/kg/meses) antes do recrutamento. Em decorrência do desenho do estudo, seus resultados não podem ser generalizados para pacientes sem tratamento prévio. Cada indivíduo completou 5 partes de 12 semanas (três fases de estabilização, uma fase de retirada randomizada e uma fase *cross-over*). Se, durante o tratamento duplo-cego, a função do membro superior afetado apresentasse piora, tal como dificuldade para realizar atividades diárias ou declínio na força de preensão igual ou maior do que 50 % na mão mais afetada, o indivíduo passava diretamente à próxima fase aberta de estabilização com GAMMAGARD LIQUID (troca acelerada), sem quebrar o cegamento do estudo. Todos os voluntários foram tratados durante 12 semanas com GAMMAGARD LIQUID durante o período inicial de estabilização (Fase 1 da Estabilização). Na fase *cross-over*, cada indivíduo foi randomizado ou para suspensão do GAMMAGARD LIQUID e manutenção com placebo, ou para continuar com GAMMAGARD LIQUID por um período de 12 semanas, seguido de nova fase de estabilização. Os indivíduos que não toleraram o tratamento durante a fase duplo-cega foram imediatamente transferidos para a fase aberta de estabilização com GAMMAGARD LIQUID (Fase 2 da Estabilização). Após a fase 2 de estabilização, os voluntários foram designados para receber um segundo tratamento duplo-cego por 12 semanas com placebo ou GAMMAGARD LIQUID, dependendo do tratamento randomizado que receberam no período de *cross-over* 2. Nenhum indivíduo recebeu placebo mais do que uma vez durante o estudo clínico. Após esta fase, todos os indivíduos receberam novo tratamento de estabilização com GAMMAGARD LIQUID por 12 semanas (Fase 3 da Estabilização).

Sessenta e nove por cento (n= 29) dos pacientes necessitaram uma troca acelerada para a fase aberta de GAMMAGARD LIQUID enquanto recebiam placebo, em decorrência de deterioração funcional, mas não trocaram enquanto recebiam GAMMAGARD LIQUID. A mediana de dias de tratamento com GAMMAGARD LIQUID foi de 84 dias e a mediana de dias de tratamento com placebo foi de 28 dias. Somente um voluntário

(2,4%) realizou a troca para o tratamento aberto durante a fase 1 de *cross-over* com GAMMAGARD LIQUID, mas não realizou a troca durante a administração de placebo ($p < 0,001$).

Quarenta e quatro indivíduos foram avaliados para demonstrar a eficácia de GAMMAGARD LIQUID em melhorar ou estabilizar a força muscular e habilidade funcional em pacientes com NMM.

Um resultado estatisticamente significativo favorecendo GAMMAGARD LIQUID foi demonstrado pelo declínio substancialmente menor a partir da linha de base (22,30%; IC de 95%: 9,92 % a 34,67%) na força média de prensão da mão mais afetada após o tratamento (veja Tabela 1). A diferença na mudança relativa para GAMMAGARD LIQUID e placebo de 22,94% (IC 95%: 10,69 a 35,19) foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$).

Tabela 1 – Mudança relativa na força de prensão na mão mais afetada durante o período de *cross-over* (ANOVA)

Dados por intenção de tratamento
Número de indivíduos (N=41)

Estatística	Sequência 1		Sequência 2		Diferença (GAMMAGARD LIQUID - Placebo)
	GAMMAGARD LIQUID	Placebo	Placebo	GAMMAGARD LIQUID	
N	22	22	19	20*	41
Média (SD)	-16,36 (32,84)	-30,52 (29,68)	-29,19 (39,95)	1,46 (10,72)	22,30 (39,21)
Mediana	-3,9	-27,00	-25,03	0,11	26,6

* Um único indivíduo na sequência 2, cujo resultado também foi considerado um desvio (*outlier*), foi retirado da análise.

A Escala de Incapacidade Neurológica de Guy (GNDS) ⁽⁴⁾ para os membros superiores, refletindo tanto as habilidades finas quanto a força proximal, mostrou uma diferença significativa e eficácia entre GAMMAGARD LIQUID e placebo no nível de 2,5% a favor do GAMMAGARD LIQUID. A GNDS é uma escala de disfunção clínica orientada para o paciente, desenhada para a esclerose múltipla, e considerada apropriada para outros distúrbios neurológicos.

Como determinado pelos escores da GNDS para membros superiores, 35,7% dos indivíduos apresentaram deterioração enquanto receberam placebo, mas não enquanto receberam GAMMAGARD LIQUID, enquanto 11,9% dos indivíduos apresentaram deterioração durante o tratamento com GAMMAGARD LIQUID, mas não durante o período com placebo. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,021$) (veja Tabela 2). Uma parte dos indivíduos (4,8%) apresentou deterioração tanto com GAMMAGARD LIQUID quanto com placebo, e 47,6% não demonstrou deterioração com nenhum deles.

Tabela 2 – Teste de McNemar para indivíduos com piora no escore de disfunção neurológica de Guy

Dados por intenção de tratamento
Número de indivíduos (N=42)

Piora com placebo	15 (35,7%)
Piora com GAMMAGARD LIQUID	5 (11,9%)
Piora com ambos	2 (4,8%)
Sem piora	20 (47,6%)

Quando os dados de ambas as sequências de tratamento foram combinados, um declínio relativo de $\geq 30\%$ na força de prensão na mão mais afetada ocorreu em 42,9% dos indivíduos durante o período com placebo, mas não durante o tratamento com GAMMAGARD LIQUID. 4,8% dos participantes apresentaram um declínio de $\geq 30\%$ durante o tratamento com GAMMAGARD LIQUID, mas não com placebo. Um declínio relativo na força de prensão da mão menos afetada ocorreu em 31,0% dos indivíduos durante o período com placebo, mas não durante o tratamento com GAMMAGARD LIQUID. Nenhum paciente apresentou um declínio de $\geq 30\%$ com o uso de GAMMAGARD LIQUID.

O escore da soma total de incapacidade (*Overall Disability Sum Score* - ODSS) caiu 7,14% durante placebo (indicando uma piora da capacidade) e 1,11% (indicando nenhuma alteração) durante o tratamento com GAMMAGARD LIQUID.

Ao final do período de tratamento com placebo, os voluntários necessitaram 17% mais tempo para realizar o teste de 9 buracos (uma medida de destreza) com a mão dominante, e 33% mais tempo com a mão não dominante, comparado à linha de base. Durante o tratamento com GAMMAGARD LIQUID, a destreza aumentou uma média de 1,2% em relação à linha de base na mão dominante e 6,7% na mão não dominante. Comparada à linha de base, a avaliação dos pacientes de sua função física, avaliada pela escala visual analógica, demonstrou uma média de alteração de 290% durante o tratamento com placebo. A mesma avaliação durante o tratamento com GAMMAGARD LIQUID mostrou uma alteração média de 73%. Escores maiores na escala visual analógica representam a disfunção mais severa.

Administração subcutânea

Um estudo prospectivo, aberto, não controlado, multicêntrico foi conduzido nos EUA para determinar a eficácia, a tolerabilidade e a farmacocinética do ENDOBULIN KIOVIG perfusão subcutânea em 49 adultos e pacientes pediátricos com imunodeficiência primária (IP). Todos os pacientes foram tratados durante 12 semanas com a infusão intravenosa do ENDOBULIN KIOVIG a cada 3 ou 4 semanas. Pacientes que estavam em tratamento por via intravenosa antes de entrar no estudo foram transferidos para ENDOBULIN KIOVIG, utilizando a mesma dose e frequência. Pacientes que estavam recebendo imunoglobulina por via subcutânea foram transferidos para ENDOBULIN KIOVIG utilizando a dose intravenosa usada antes da transferência para o tratamento subcutâneo. A análise farmacocinética foi realizada no final do período intravenoso em todos os pacientes com 12 anos de idade ou mais.

Uma semana após a última infusão intravenosa, cada paciente iniciou o tratamento subcutâneo com ENDOBULIN KIOVIG a 130% do equivalente semanal da dose intravenosa por um período mínimo de 12 semanas. Dados da farmacocinética dos primeiros 15 pacientes adultos foram usados para determinar a dose necessária para assegurar que a exposição à IgG no tratamento subcutâneo não fosse inferior ao tratamento intravenoso. A dose média determinada a partir desses pacientes foi de 137% da dose intravenosa e, posteriormente, todos os pacientes foram tratados durante um período mínimo de seis semanas nesta dose. Após 6 infusões subcutâneas, um nível de IgG foi obtido e foi utilizado individualmente para adaptar a dose subcutânea de ENDOBULIN KIOVIG para compensar a variação individual a partir do valor médio de 137%. Todos os pacientes receberam um mínimo de 12 infusões com esta dose adaptada individualmente. Seguindo o protocolo formal, todos os pacientes continuaram a receber tratamento subcutâneo com ENDOBULIN KIOVIG até o último paciente completar o estudo. Havia 47 pacientes tratados com 2.294 infusões subcutâneas de ENDOBULIN KIOVIG: 4 pacientes tratados por até 29 semanas, 17 pacientes tratados por 30 a 52 semanas e 26 pacientes tratados por 53 semanas ou mais. A duração média do tratamento subcutâneo foi de 379 dias (intervalo: 57 a 477 dias).

A eficácia foi determinada durante toda a fase subcutânea. Foram 31 adultos com 16 anos ou mais, 4 adolescentes entre 12 e <16 anos de idade e 14 crianças entre 2 e <12 anos. O volume de líquido infundido de ENDOBULIN KIOVIG foi de 30mL por local para pacientes pesando 40 kg ou mais e 20mL por local para aqueles com peso inferior a 40kg. A dose semanal total foi dividida por esses valores para determinar o número de locais.

A média de doses semanais subcutânea variou de 181,9 mg/kg a 190,7 mg/kg (de 130% a 137% da dose intravenosa). No estudo, o número de locais de infusão por infusão foi dependente da dose de IgG e variou de 2 a 10. Em 75% das infusões, o número de locais de infusão foi de 5 ou menos.

Houve três infecções bacterianas graves validadas, todas pneumonias bacterianas. Nenhum desses pacientes necessitou de hospitalização para tratar a infecção. A taxa anual de infecções bacterianas agudas graves, durante tratamento subcutâneo com ENDOBULIN KIOVIG foi 0,067, com um intervalo de confiança (IC) superior a 99% de 0,133, que é igual à meta mínima de alcançar uma taxa < 1 infecção bacteriana por paciente/ano.

O resumo de infecções e eventos associados aos pacientes durante o tratamento subcutâneo com ENDOBULIN KIOVIG encontra-se na tabela abaixo. A taxa anual de qualquer infecção neste estudo durante o tratamento subcutâneo, incluindo infecções virais e fúngicas, foi de 4,1 infecções/paciente/ano. Isto é consistente com a taxa de infecções observada em outros estudos clínicos de imunoglobulina intravenosa e subcutânea. ^(5,6)

Resumo de Infecções e Eventos Associados	
Número de pacientes (fase de eficácia)	47
Número total de pacientes/ano	44
Taxa anual de qualquer infecção	4,1 (95%, IC 3,2 a 5,1) infecções/indivíduo/ano
Uso de antibiótico* (profilaxia ou tratamento)	
Número de pacientes (%)	40 (85,1%)
Taxa anual	50,2 (95%, IC 33,4 a 71,9) dias/indivíduo/ano
Dias fora do trabalho/escola/dia incapacitado	
Número de pacientes (%)	25 (53,2 %)
Taxa anual	4,0 (95%, IC 2,5 a 6,1) dias/indivíduo/ano
Hospitalização devido infecção	
Número de pacientes (%)	0 (0,0%)
Taxa anual	0,0 (95%, IC 0,0 a 0,1) dias/indivíduo/ano

*Incluindo antibiótico sistêmico e tópico, antifúngico, antiviral, e anti-protozoário.

Referências Bibliográficas:

- (1) Björkander, J. et al. Prospective open-label study of pharmacokinetics, efficacy and safety of a new 10% liquid intravenous immunoglobulin in patients with hypo- or agammaglobulinemia. *Vox Sanguinis*: 90(4): 286-93, 2006.
- (2) Church, J. et al. Efficacy, Safety and Tolerability of a New 10% Liquid Intravenous Immune Globulin [IGIV 10%] in Patients with Primary Immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology*: 26(4): 388-395, 2006.
- (3) Shechtman O, Gestewitz L, Kimble C. Reliability and validity of the DynEx dynamometer. *J.Hand Ther.* 2005;18:339-347.
- (4) Sharrack B, Hughes RA. The Guy's Neurological Disability Scale (GNDS): a new disability measure for multiple sclerosis. *Mult.Scler.* 1999;5:223-233.
- (5) Ochs HD, Gupta S, Kiessling P et al. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J. Clin. Immunol.* 2006;26:265-273
- (6) Gardulf A, Nicolay U, Asensio, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies – A prospective, Multi-National Study. *J. Clin. Immunol.* 2006; 26:177-85.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

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

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

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

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

População pediátrica

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

Propriedades Farmacocinéticas

Administração intravenosa

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

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

Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos de ENDOBULIN KIOVIG - imunoglobulina G

Parâmetro	Crianças (12 anos ou menos)		Adolescentes (13 a 17 anos)		Adultos (18 anos ou mais)	
	Mediana	IC 95%*	Mediana	IC 95%*	Mediana	IC 95%*
Meia-vida terminal (dias)	41,3	20,2 a 86,8	45,1	27,3 a 89,3	31,9	29,6 a 36,1
C _{min} (mg/dL)/(mg/kg) (nível mínimo)	2,28	1,72 a 2,74	2,25	1,98 a 2,64	2,24	1,92 a 2,43
C _{máx} (mg/dL)/(mg/kg) (nível máximo)	4,44	3,30 a 4,90	4,43	3,78 a 5,16	4,5	3,99 a 4,78
Recuperação <i>in vivo</i> (%)	121	87 a 137	99	75 a 121	104	96 a 114
Recuperação gradativa (mg/dL)/(mg/kg)	2,26	1,70 a 2,60	2,09	1,78 a 2,65	2,17	1,99 a 2,44
AUC _{0-21d} (gh/dL) (área sob a curva)	1,49	1,34 a 1,81	1,67	1,45 a 2,19	1,62	1,50 a 1,78

*IC = Intervalo de confiança

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

Administração subcutânea

Os parâmetros farmacocinéticos da administração subcutânea de ENDOBULIN KIOVIG foram avaliados em pacientes com imunodeficiência primária (IP), com 12 anos ou mais, durante um estudo clínico (vide REAÇÕES ADVERSAS). Pacientes foram tratados por via intravenosa durante 12 semanas com ENDOBULIN KIOVIG e depois passaram a infusões subcutâneas semanais de ENDOBULIN KIOVIG. Inicialmente todos os pacientes foram tratados durante um período mínimo de 12 semanas com uma dose subcutânea que foi igual a 130% da dose intravenosa. Uma comparação da área sob a curva (AUC) de infusões intravenosas e subcutâneas realizadas nos 15 primeiros adultos determinou que a dose subcutânea necessária para fornecer uma exposição de administração subcutânea não inferior à administração intravenosa era de 137% da dose intravenosa. Posteriormente, todos os pacientes foram tratados com esta dose por um período de 6 semanas, após o qual, a dose foi individualizada para todos os pacientes, usando níveis mínimos de IgG, conforme descrito abaixo.

Após um mínimo de oito semanas com esta dose subcutânea, a avaliação farmacocinética foi realizada em 32 pacientes com 12 anos de idade ou mais.

A dose média ajustada no final do estudo foi 137,3% (125,7-150,8) da dose intravenosa para pacientes com 12 anos de idade ou mais, e 141,0% (100,5-160,0) para os pacientes com idade inferior a 12 anos. Desta forma, não houve uma diferença significativa na dosagem necessária para as crianças. Neste ajuste de dose, a taxa média geométrica das AUC (área sob a curva) da administração via subcutânea *versus* via intravenosa foi de 95,2% (90%, com limite de confiança de 92,3-98,2). O pico de nível de IgG ocorreu em 2,9 (1,2 a 3,2) dias após a administração subcutânea.

Os parâmetros farmacocinéticos de ENDOBULIN KIOVIG administrado por via intravenosa em comparação com a via subcutânea são apresentados na tabela abaixo. Os níveis médios de pico de IgG foram menores (1.393 ± 289 mg/dL) durante o tratamento subcutâneo com ENDOBULIN KIOVIG quando comparado ao que era administrado por via intravenosa (2.240 ± 536 mg/dL), consistente com a menor dose semanal em comparação com a dose administrada a cada 3 ou 4 semanas por via intravenosa. Em contraste, níveis mínimos médios foram maiores com ENDOBULIN KIOVIG administrado por via subcutânea (1.202 ± 282 mg/dL), em comparação com a administração por via intravenosa (1.050 ± 260 mg/dL), resultado de uma dose mensal maior e mais frequente. O nível mediano de IgG durante o tratamento intravenoso neste ensaio clínico, 1.010 mg/dL (95%, IC: 940-1.240), foi semelhante ao valor médio de 1.030 mg/dL (95%, IC: 939-1.110), encontrado em outro estudo clínico. Em contraste, a mediana do nível de IgG encontrada durante o estudo subcutâneo foi mais elevada, com 1.260 mg/dL (95%, IC: 1.060-1.400).

**Parâmetros Farmacocinéticos da administração subcutânea de ENDOBULIN KIOVIG -
imunoglobulina G quando comparado à administração intravenosa**

	Administração subcutânea 32	Administração intravenosa 32
Número de pacientes	32	32
Dose ¹ (mg/kg)		
Média ± DP	182,6 ± 48,4	133,2 ± 36,9
Variação (mín. a máx.)	94,2 a 293,8	62,7 a 195,4
Níveis-pico de IgG (mg/dL)		
Média ± DP	1.393 ± 289	2.240 ± 536
Variação (mín. a máx.)	734 a 1.900	1.130 a 3.610
Níveis-médio de IgG (mg/dL)		
Média ± DP	1.202 ± 282	1.050 ± 260
Variação (mín. a máx.)	621 a 1.700	532 a 1.460
AUC ² (dias*/mg/dL)		
Média ± DP	9.176 ± 1.928	9.958 ± 2.274
Variação (mín. a máx.)	4.695 a 12.468	5.097 a 13.831
Depuração (mL/kg/dia)		
Média ± DP	2.023 ± 0,528	1.355 ± 0,316
Variação (mín. a máx.)	1.225 a 3.747	0,880 a 2.340

¹Dose mensal equivalente

²Padronizada a um intervalo de 7 dias

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes do produto.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Determinadas reações adversas podem ocorrer com mais frequência:

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

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

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

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

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

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

Em todos os pacientes, a administração de imunoglobulina requer:

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

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

Hipersensibilidade

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

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

Tromboembolismo

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

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

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

Insuficiência Renal Aguda

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

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

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

Lesão Pulmonar Aguda Associada à Transfusão (TRALI)

Casos de edema pulmonar não carcinogênico (Lesão Pulmonar Aguda Associada à Transfusão (TRALI)) foram relatados em pacientes que administraram imunoglobulina (incluindo ENDOBULIN KIOVIG).

Síndrome da Meningite Asséptica (SMA)

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

A Síndrome da Meningite Asséptica (SMA) pode ocorrer mais frequentemente quando associada com doses elevadas (2 g/kg) do tratamento com imunoglobulina.

Anemia hemolítica

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

Agentes transmissíveis

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

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

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

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

População pediátrica

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

Gravidez

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

Categoria “C” de risco na gravidez.

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

Lactação

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

Fertilidade

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

Condução e utilização de máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**Vacinas de vírus vivo atenuado**

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

Portanto, os pacientes que receberam vacina contra o sarampo devem ter seus níveis de anticorpos verificados. No caso de diluição com solução de glicose a 5%, a administração de ENDOBULIN KIOVIG pode aumentar os níveis de glicose no sangue.

Interferência com o teste sorológico

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

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

População pediátrica

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Proteger da luz. Não congelar.

Prazo de validade: ENDOBULIN KIOVIG, solução injetável, tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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.

Após violação do frasco, o produto deve ser utilizado imediatamente.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Modo de Uso

Administração intravenosa

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

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

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

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

Administração subcutânea

Taxa de Infusão para Administração Subcutânea		
	Peso Corporal \geq 40 kg	Peso Corporal < 40 kg
Inicial	30 mL/local de administração a uma taxa de infusão de 20 mL/h/local de administração	20 mL/local de administração a uma taxa de infusão de 15 mL/h/local de administração
Manutenção	30 mL/local de administração a uma taxa de infusão de 20 a 30 mL/h/local de administração	20 mL/local de administração a uma taxa de infusão de 15 a 20 mL/h/local de administração

Escolha do local de infusão: as áreas sugeridas para infusão subcutânea de ENDOBULIN KIOVIG são abdômen, coxas, braços e região lombar. Os locais de infusão devem estar separados por pelo menos 5 cm de distância (2 polegadas), evitando proeminências ósseas. Alternar os locais de infusão a cada semana.

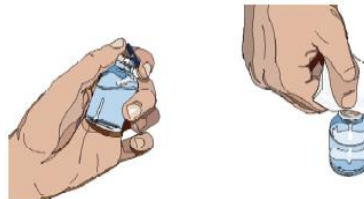
Volume por local de infusão: a dose semanal (mL) deve ser dividida por 30 ou 20, com base no peso corporal do paciente, conforme descrito acima, para determinar o número de locais necessários. A infusão subcutânea simultânea em locais múltiplos pode ser facilitada pelo uso de um equipo de administração multi-agulha.

Taxa de infusão em pacientes acima de 40 kg: se forem utilizados múltiplos locais de administração, a taxa de infusão programada na bomba deve ser o volume por local de administração multiplicado pelo número de locais (por exemplo: 30 mL x 4 locais = 120 mL/h). O número de locais simultâneos deve ser limitado a 8, ou uma taxa de infusão máxima de 240 mL/h.

Taxa de infusão em pacientes abaixo de 40 kg: se forem utilizados múltiplos locais de administração, a taxa de infusão programada na bomba deve ser o volume por local de administração multiplicado pelo número de locais (por exemplo: 20 mL x 3 locais = 60 mL/h). O número de locais simultâneos deve ser limitado a 8, ou uma taxa de infusão máxima de 160 mL/h.

Instruções para Administração Subcutânea: instruir o paciente para que o mesmo observe os seguintes procedimentos:

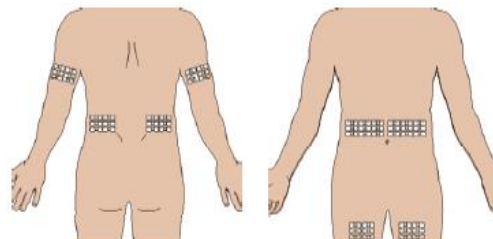
1. **Utilizar técnica asséptica:** utilizar técnica asséptica quando estiver preparando e infundindo ENDOBULIN KIOVIG.
2. **Montagem dos suprimentos:** determinar uma área de trabalho limpa e reunir todos os suprimentos necessários para a infusão subcutânea: frasco(s) de ENDOBULIN KIOVIG, acessórios fornecidos, recipiente para objetos perfuro cortantes e bomba de infusão. Se ENDOBULIN KIOVIG já estiver acondicionado em uma bolsa ou em uma seringa, pule para a etapa 5.
3. **Preparação do produto:** remover o lacre protetor do frasco para exposição do centro do frasco. Limpar a borracha com uma almofada embebida em álcool e deixar secar.



4. **Retirar ENDOBULIN KIOVIG do frasco:** conectar uma agulha em uma seringa estéril e puxar uma quantidade de ar para o corpo da seringa equivalente à quantidade de produto a ser retirada. Injetar o ar dentro do frasco e retirar o volume desejado de ENDOBULIN KIOVIG do frasco. Se vários frascos são necessários para atingir a dose desejada, repita esta etapa.



5. **Preparação da bomba de infusão e equipo de administração:** seguir as instruções de uso do fabricante para a preparação da bomba de infusão e equipo de administração, se necessário. Assegurar-se de preencher o tubo do equipo para garantir que não tenha sido deixado ar no tubo e na agulha.
6. **Escolha dos locais de infusão:** escolher o número de locais de infusão dependendo do volume total da dose. Verificar a tabela acima para recomendações máximas de volumes e taxas de infusão. Potenciais locais de administração incluem a parte traseira do braço, abdômen, coxas e região lombar (ver figura abaixo). Assegurar que os locais estejam a pelo menos 5 cm de distância (2 polegadas); evitar proeminências ósseas.



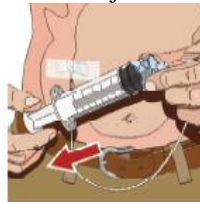
7. **Limpeza do(s) local(is) de infusão:** limpar o(s) local(is) de infusão com uma preparação asséptica para pele (por exemplo, almofada embebida em álcool) fazendo movimento circular a partir do centro do local de infusão movendo-se para fora. Deixar secar.



8. **Introdução da agulha:** escolher o tamanho correto da agulha para garantir que ENDOBULIN KIOVIG seja administrado no espaço subcutâneo. Segurar a pele e pinçar pelo menos 2,5 cm (1 polegada) de pele entre os dois dedos. Introduzir a agulha com um ângulo de 90° com um movimento forte no tecido subcutâneo. Segurar a agulha.



9. **Verificação da inserção adequada da agulha:** antes do início da infusão, verificar a colocação correta de cada agulha para se certificar de que nenhum vaso sanguíneo foi perfurado. Puxar o êmbolo da seringa de volta e monitorar qualquer retorno do sangue na agulha. Se for observada a presença de sangue, remover e descartar o conjunto de infusão. Repetir as etapas de preparação e inserção da agulha em um local de infusão diferente, com um conjunto de agulhas novas.



10. **Fixação da agulha à pele:** fixar a(s) agulha(s) no(s) lugar(es) com o uso de uma proteção estéril sobre o local.



11. **Início da infusão de ENDOBULIN KIOVIG:** seguir as instruções do fabricante para ligar a bomba de infusão.
12. **Registro da infusão:** retirar a etiqueta com lote e data de vencimento do frasco de ENDOBULIN KIOVIG e colar no diário de tratamento/prontuário para manter a rastreabilidade dos lotes utilizados. Manter o diário de tratamento/prontuário atualizado, registrando a data, hora, dose e qualquer reação após cada infusão.
13. **Remoção da agulha:** após a conclusão da infusão, remover o conjunto de agulha e pressionar suavemente o local da administração com um pequeno pedaço de gaze e cobrir com um curativo de proteção. Descartar qualquer solução não utilizada e descartar os materiais utilizados, de acordo com os requisitos locais.

Informações para o paciente – Autoadministração:

Se a autoadministração for considerada adequada pelo médico, devem ser dadas instruções claras e treinamento em infusão subcutânea ao paciente/cuidador, e deve ser documentada a demonstração da sua capacidade de administrar a infusão subcutânea de forma independente.

Assegurar que o paciente entenda a importância da infusão subcutânea semanal para manter os níveis adequados de IgG.

Orientar o paciente a manter um diário de tratamento. Este diário deve conter informações sobre cada infusão, tais como hora, data, dose, número de lote(s) e quaisquer reações.

Informar ao paciente que reações leve a moderada no local da infusão (por exemplo, inchaço e vermelhidão) são um efeito colateral comum do tratamento subcutâneo, mas contatar o seu profissional de saúde se uma reação local aumentar em termos de gravidade ou persistir por mais de alguns dias.

Posologia**Administração intravenosa**

A dose e os intervalos de dosagem dependem da indicação.

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

Terapia de reposição em síndromes de imunodeficiências primárias

O regime de dosagem deve alcançar um nível mínimo de IgG (medido antes da infusão seguinte) de pelo menos 5 – 6 g/L. Para que ocorra uma situação de equilíbrio, são necessários de 3 a 6 meses após o início da terapia. A dose inicial recomendada é de 0,4 – 0,8 g/kg seguida de pelo menos 0,2 g/kg a cada 3 ou 4 semanas.

A dose necessária para atingir um nível mínimo de 5 – 6 g/L é da ordem de 0,2 – 0,8 g/kg/mês. O intervalo entre doses, depois de atingido estado estável, varia de 3 a 4 semanas.

Devem ser medidos e avaliados os níveis mínimos em conjunto com a incidência da infecção. Para reduzir a taxa de infecção, pode ser necessário aumentar a dose e tentar atingir níveis mínimos mais elevados.

Hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com leucemia linfocítica crônica, nos quais os antibióticos profiláticos falharam; hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com mieloma múltiplo em fase de platô sem resposta à imunização com pneumococos; AIDS congênita e infecções bacterianas recorrentes

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

Hipogamaglobulinemia em pacientes após transplante alogênico de células estaminais hematopoiéticas

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

Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI)

Existem dois esquemas de tratamento alternativos:

- 0,8 – 1 g/kg administrados no primeiro dia; esta dose pode ser repetida uma vez no espaço de 3 dias
- 0,4 g/kg administrados diariamente durante dois a cinco dias

O tratamento pode ser repetido em caso de recidiva.

Síndrome de Guillain-Barré

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

Doença de Kawasaki

A dose recomendada é de 1,6 – 2,0 g/kg que deve ser administrada em doses divididas no período de dois a cinco dias ou 2,0 g/kg em dose única. Os pacientes devem receber tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico.

Neuropatia Motora Multifocal (NMM)

Dose inicial: 2 g/kg administrados ao longo de 2 – 5 dias.

Dose de manutenção: 1 g/kg a cada 2 a 4 semanas ou 2 g/kg a cada 4 a 8 semanas.

As recomendações de dosagem estão resumidas no quadro abaixo:

Indicação	Dose	Frequência das injeções
Terapia de reposição em imunodeficiência primária	Dose inicial: 0,4 – 0,8 g/kg Posterior: 0,2 – 0,8 g/kg	a cada 3-4 semanas a fim de obter nível mínimo de IgG de 5-6 g/L
Terapia de reposição em imunodeficiência secundária	0,2 – 0,4 g/kg	a cada 3-4 semanas a fim de obter nível mínimo de IgG de 5-6 g/L
AIDS congênita	0,2 – 0,4 g/kg	a cada 3-4 semanas
Hipogamaglobulinemia (<4 g/L) em pacientes após transplante alogênico de células estaminais hematopoiéticas	0,2 – 0,4 g/kg	a cada 3-4 semanas para obter um nível mínimo de IgG acima de 5 g/L
Imunomodulação: Púrpura Trombocitopênica Idiopática	0,8 – 1,0 g/kg ou 0,4 g/kg/dia	no 1º dia, possivelmente repetida uma vez dentro de 3 dias durante 2-5 dias
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/dia	durante 5 dias
Doença de Kawasaki	1,6 – 2 g/kg ou 2 g/kg	em doses divididas durante 2-5 dias, em associação com ácido acetilsalicílico em dose única, em associação com ácido acetilsalicílico
Neuropatia Motora Multifocal (NMM)	Dose inicial: 2 g/kg Dose de manutenção: 1 g/kg ou 2 g/kg	administrados ao longo de 2-5 dias a cada 2 a 4 semanas a cada 4 a 8 semanas

População pediátrica

A posologia em crianças e adolescentes (até os 18 anos) não é diferente dos adultos, uma vez que a posologia para cada indicação é fornecida por peso corporal e ajustada ao resultado clínico das condições acima referidas.

Administração Subcutânea

Na administração subcutânea para a Imunodeficiência Primária, recomenda-se seguir a dosagem e taxas de infusão descritas na tabela abaixo:

Dose	Taxa de Infusão Inicial	Taxa de Infusão de Manutenção
Imunodeficiência primária		
Dose inicial: 1,37 x dose intravenosa prévia dividida pelo número de semanas entre as doses intravenosas	≥ 40 kg: 30 mL/local de administração a 20 mL/h/local de administração	≥ 40 kg: 30 mL/local de administração a 20 a 30 mL/h/local de administração

<u>Dose de manutenção:</u> é baseada na resposta clínica e nível sérico ideal de IgG	Abaixo de 40 kg: 20 mL/local de administração a 15 mL/h/local de administração	Abaixo de 40 kg: 20 mL/local de administração a 15 a 20 mL/h/local de administração
--	--	---

Ajustes de Dose para Administração Subcutânea

Com base nos resultados de estudos clínicos, o aumento esperado no nível sérico de IgG durante um tratamento subcutâneo semanal, na dose ajustada para proporcionar uma AUC (área sob a curva) comparável, é projetada para ser de aproximadamente 281 mg/dL maior que o nível mínimo durante o último tratamento intravenoso estável. Para calcular o nível ideal de IgG para o tratamento subcutâneo, adicionar 281 mg/dL ao nível de IgG obtido após o último tratamento intravenoso.

Para orientar o ajuste da dose, calcular a diferença entre o nível sérico ideal de IgG do paciente e o nível sérico de IgG durante o tratamento subcutâneo. Esta diferença pode ser encontrada nas colunas da tabela abaixo, além do valor correspondente (em mL) pelo qual se deve aumentar (ou diminuir) a dose semanal, com base no peso corporal do paciente. Se a diferença entre o nível sérico medido e o nível sérico ideal for menor que 100 mg/dL, então o ajuste não é necessário. **No entanto, a resposta clínica do paciente deve ser a principal consideração no ajuste da dose.**

Alteração na dose semanal para o ajuste pretendido do nível de IgG sérico ^a				
Diferença entre o nível sérico medido e o nível sérico ideal				
Peso corporal	100 mg/dL	200 mg/dL	300 mg/dL	400 mg/dL
10 kg	2 mL	4 mL	6 mL	8 mL
20 kg	4 mL	8 mL	11 mL	15 mL
30 kg	6 mL	11 mL	17 mL	23 mL
40 kg	8 mL	15 mL	23 mL	30 mL
50 kg	9 mL	19 mL	28 mL	38 mL
60 kg	11 mL	23 mL	34 mL	45 mL
70 kg	13 mL	26 mL	40 mL	53 mL
80 kg	15 mL	30 mL	45 mL	60 mL
90 kg	17 mL	34 mL	51 mL	68 mL
100 kg	19 mL	38 mL	57 mL	75 mL
110 kg	21 mL	42 mL	62 mL	83 mL
120 kg	23 mL	45 mL	68 mL	91 mL
130 kg	25 mL	49 mL	74 mL	98 mL
140 kg	26 mL	53 mL	79 mL	106 mL

^a Derivados utilizando uma aproximação linear pelo método de nomograma com uma inclinação de 5,3 kg/dL.

Exemplo 1: Um paciente pesando 80 kg tem um nível sérico medido de IgG de 800 mg/dL e o nível ideal é de 1000 mg/dL. A diferença para a meta desejada é de 200 mg/dL (1000 mg/dL menos 800 mg/dL). A dose semanal de ENDOBULIN KIOVIG deve ser **augmentada** em 30 mL (3,0 g).

Exemplo 2: Um paciente pesando 60 kg tem um nível sérico medido de IgG de 1000 mg/dL e o nível ideal é de 800 mg/dL. A diferença para a meta desejada é de 200 mg/dL (800 mg/dL menos 1000 mg/dL). A dose semanal de ENDOBULIN KIOVIG deve ser **diminuída** em 23 mL (2,3 g).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Administração intravenosa

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

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

Casos de meningite asséptica reversível, e casos raros de reações cutâneas transitórias foram observados com a imunoglobulina humana normal. Foram observadas reações de hemólise reversíveis em pacientes, principalmente em pacientes dos grupos sanguíneos A, B e AB. Raramente, podem ocorrer casos de anemia hemolítica com necessidade de transfusão, após alta dose de terapia de imunoglobulina. Foi observado um aumento no nível de creatinina sérica e/ou insuficiência renal aguda.

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

Quatro estudos clínicos foram realizados com ENDOBULIN KIOVIG: Dois estudos clínicos com pacientes com imunodeficiência primária (PID), um na Europa com 22 indivíduos e um nos EUA com 61 indivíduos com PID. Um estudo clínico na Europa com 23 pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI). Reação adversa séria foi observada durante estes estudos: dois episódios de meningite asséptica em um paciente do estudo norte americano de imunodeficiência primária. A maioria das reações adversas observadas foi de natureza leve a moderada.

Nos estudos de imunodeficiência primária europeus e norte-americanos a taxa geral de reação adversa por infusão foi de 0,27. Conforme esperado devido à administração muito mais alta, a taxa de reação adversa por infusão foi mais alta (0,49) no estudo de PTI; 87,5% destas reações foram avaliadas como leves. A taxa total de reações adversas por infusão no ensaio NMM foi de 0,10. As reações adversas reportadas nestes estudos e pós-comercialização estão resumidas e categorizadas de acordo com a classe de órgãos e frequência do sistema MedDRA na tabela a seguir.

Tabela com as reações adversas

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

A frequência foi avaliada utilizando o seguinte critério:

Muito comum: $\geq 1/10$

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

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

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

Muito rara: $< 1/10.0000$

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

Frequência das Reações Adversas (RAs) – Ensaios clínicos

Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) segundo a base de dados MedDRA	Termo preferencial na base de dados MedDRA	Categoria de frequência da RA
Infecções e infestações	Bronquite, nasofaringite	Comum
	Sinusite crônica, infecção fúngica, infecção, infecção renal, sinusite, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, infecção bacteriana do trato urinário, meningite asséptica	Incomum
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	Anemia, linfadenopatia	Comum

Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade	Comum
Distúrbios endócrinos	Doença da tiroide	Incomum
Distúrbios do foro psiquiátrico	Insônia, ansiedade	Comum
	Irritabilidade	Incomum
Doenças do sistema nervoso	Dores de cabeça	Muito comum
	Tonturas, enxaqueca, parestesia, hipoestesia	Comum
	Amnésia, sensação de queimadura, disartria, disgeusia, perturbação do equilíbrio, tremor	Incomum
Distúrbios oculares	Conjuntivite	Comum
	Dor nos olhos, inchaço dos olhos	Incomum
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Vertigem	Comum
	Fluido no ouvido médio	Incomum
Cardiopatias	Taquicardia	Comum
	Taquicardia sinusal	Incomum
Vasculopatias	Afrontamento cutâneo, hipertensão	Comum
	Frio nas extremidades, flebite, rubor quente	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Tosse	Muito comum
	Rinorreia, asma, congestão nasal, dor orofaríngea	Comum
	Dispneia, inchaço orofaríngeo	Incomum
Distúrbios gastrointestinais	Náuseas, vômitos	Muito comum
	Diarreia, dor abdominal	Comum
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Comichão, erupção cutânea, urticária, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea com comichão	Comum
	Angioedema, urticária aguda, suores frios, dermatite, reação de fotossensibilidade, suores noturnos, hiperidrose	Incomum
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Dores nas extremidades	Muito comum
	Dor nas costas, mialgia, espasmos musculares, fraqueza muscular	Comum
	Fasciculações musculares	Incomum
Distúrbios renais e urinários	Proteinúria	Incomum
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Pirexia, fadiga	Muito comum
	Doença semelhante à gripe, mal-estar torácico, sensação de aperto no peito, dor no peito, astenia, mal-estar, edema periférico, dor no local de administração, inchaço no local de administração, reação no local de administração, calafrios	Comum
	Comichão no local de administração, sensação de calor, flebite no local de administração, sensibilidade no local de administração, reação associada à infusão intravenosa, tumefação, arrepios	Incomum

Exames complementares de diagnóstico	Aumento da temperatura corporal, pressão arterial aumentada, contagem de leucócitos diminuída, alanina aminotransferase aumentada	Comum
	Colesterol sanguíneo aumentado, creatinina sanguínea aumentada, ureia sanguínea aumentada, hematócrito diminuído, contagem de glóbulos vermelhos diminuída, taxa respiratória aumentada	Incomum
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Contusão	Comum

Reações Adversas (RAs) Pós-Comercialização

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

Descrição de reações adversas selecionadas

A fraqueza e fasciculações musculares foram apenas observadas em pacientes com NMM.

População pediátrica

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

Administração subcutânea

Não foi observada reação adversa grave durante os ensaios clínicos para o tratamento subcutâneo. As reações adversas mais comuns durante o tratamento subcutâneo (observado em $\geq 5\%$ dos pacientes com

imunodeficiência primária) foram: reação no local da infusão, cefaleia, fadiga, taquicardia, pirexia, dor abdominal superior, náusea, vômito, asma, aumento da pressão sistólica, diarreia, dor de ouvido, estomatite aftosa, enxaqueca, dor orofaríngea e dor na extremidade.

A segurança da infusão subcutânea de ENDOBULIN KIOVIG foi avaliada em 47 indivíduos. Reações adversas com uma frequência $\geq 5\%$ estão demonstradas na tabela abaixo (definida como reações adversas ocorridas durante ou após 72 horas da infusão, ou qualquer outro evento relacionado ocorrido no período de estudo clínico).

Reações adversas ocorridas em $\geq 5\%$ dos indivíduos		
Evento	Por infusão N (%) (N=2294 infusões)	Por indivíduo N (%) (N=47 indivíduos)
Reação no local da infusão	55 (2,4%)	21 (44,7%)
Cefaleia	31 (1,4%)	19 (40,4%)
Fadiga	11 (0,5%)	7 (14,9%)
Taquicardia	11 (0,5%)	3 (6,4%)
Pirexia	11 (0,5%)	9 (19,1%)
Dor abdominal superior	9 (0,4%)	5 (10,6%)
Náusea	7 (0,3%)	3 (6,4%)
Vômito	7 (0,3%)	5 (10,6%)
Asma	6 (0,3%)	4 (8,5%)
Aumento da pressão sistólica	6 (0,3%)	3 (6,4%)
Diarreia	5 (0,2%)	3 (6,4%)
Dor de ouvido	4 (0,2%)	3 (6,4%)
Estomatite aftosa	3 (0,1%)	3 (6,4%)
Enxaqueca	3 (0,1%)	3 (6,4%)
Dor orofaríngea	3 (0,1%)	3 (6,4%)
Dor na extremidade	3 (0,1%)	3 (6,4%)

Das 348 reações adversas não graves, 228 foram classificadas como leve (desconforto transitório que se resolve espontaneamente ou com o mínimo de intervenção), 112 foram classificadas como moderada (comprometimento limitado de funções e se resolve espontaneamente ou com o mínimo de intervenção, sem sequelas) e 8 foram classificadas como grave (prejuízo acentuado da função ou pode levar à incapacidade temporária para retomar ao padrão normal de vida; requer intervenção prolongada ou resulta em sequelas). Nenhuma das reações adversas graves necessitou de hospitalização ou resultaram em sequelas.

Reação adversa local: reações adversas locais reportadas como leve (desconforto transitório que se resolve espontaneamente ou com o mínimo de intervenção) foram rash, eritema, edema, hemorragia e irritação. Reações adversas locais reportadas como leve ou moderada (comprometimento limitado de funções e se resolve espontaneamente ou com o mínimo de intervenção, sem sequelas) foram dor, hematoma, prurido e inchaço.

Um indivíduo abandonou o estudo após 10 tratamentos com infusão subcutânea de ENDOBULIN KIOVIG (2,5 meses) devido ao aumento da fadiga e mal-estar.

A taxa global de reações adversas locais (excluindo as infecções) durante o período de tratamento subcutâneo foi de 2,4% por infusão. Nos pacientes não tratados com via subcutânea, a incidência de reação adversa local (N=1757 infusões) foi de 2,8% (2,2% leve e 0,6% moderada, sem reação adversa grave). Nos pacientes que já eram experientes em via subcutânea (N=537 infusões), a incidência de reações adversas locais foi de 1,1% (1,1% leve, sem reação adversa moderada ou grave).

No estudo clínico, após todas as doses subcutâneas serem ajustadas, todos os indivíduos, exceto um, atingiram a taxa máxima permitida no protocolo, 20 mL/local/hora se o peso estava abaixo de 40 kg e 30 mL/hora para peso de 40 kg e maior, para uma ou mais das infusões. 70% (31 de 44) desses indivíduos optaram pela taxa mais alta de todas as infusões. Nenhum indivíduo restringiu a taxa a uma reação adversa. No estudo clínico, a duração média de cada infusão semanal foi de 1,2 horas (variação: 0,8-2,3 horas) após todas as doses subcutâneas serem ajustadas. A taxa estabelecida na bomba era a taxa por local multiplicado pelo número de locais, sem máximo.

Durante todo o período de tratamento subcutâneo, 99,8% das infusões foram completadas sem uma redução, interrupção ou suspensão por razões de tolerabilidade. A proporção de indivíduos que apresentaram reações adversas locais (excluindo as infecções) foi maior imediatamente após a mudança de via intravenosa para o tratamento subcutâneo em todos os grupos etários. A taxa de todas as reações adversas locais por infusão, imediatamente após a mudança de via intravenosa para o tratamento subcutâneo, foi de 4,9% (29/595), caindo para 1,5% (8/538) até o final do estudo e 1,1% (10/893) no estudo de extensão. Durante as infusões subcutâneas subsequentes, houve uma diminuição de reações adversas locais.

Oito (17%) dos indivíduos apresentaram uma reação adversa local durante a primeira infusão, mas essa diminuiu para 1 (2,2%) para as infusões subsequentes, que varia de 0 a 4 (8,7%) durante o primeiro ano de tratamento por via subcutânea. Nenhum indivíduo reportou reação adversa local a partir da semana 53 até o final do estudo na semana 68.

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

10. SUPERDOSE

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

População pediátrica

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

Em caso de superdosagem, a administração deve ser interrompida e deve ser obtido cuidado médico.

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

MS 1.0639.0301
Farm. Resp.: Alex Bernacchi
CRF/SP 33.461

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm.
Jaguariúna -SP
CNPJ 60.397.775/0001-74
SAC 0800-7710345

Fabricado por:

Baxalta Belgium Manufacturing S.A.
Lessines, Bélgica

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/09/2020.



KIO_0614_0920_VPS