IMUNOGLOBULIN®

Blau Farmacêutica S.A.
Solução Injetável
50 mg/mL

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09

IMUNOGLOBULIN®
imunoglobulina humana

APRESENTAÇÕES
Caixa contendo 1, 10 ou 100 frascos-ampola com solução injetável de Imunoglobulina Humana Normal nas doses de 0,5 g/10 mL, 1,0 g/20 mL, 2,5 g/50 mL, 3,0 g/60 mL, 5,0 g/100 mL e 10 g/200 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada 1mL de solução injetável contém:
imunoglobulina humana.....50 mg
maltose.....100 mg
água para injetáveis..... q.s.

O teor de IgA no produto IMUNOGLOBULIN® é menor que 100 µg/mL

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Estados de imunodeficiência:
IMUNOGLOBULIN® é utilizado para promover a imunização passiva em pacientes com agamaglobulinemia congênita, hipogamaglobulinemia e imunodeficiência combinada. Também pode provocar efeitos benéficos em pacientes sintomáticos e assintomáticos infectados por HIV, após transplante de medula óssea e com leucemia linfocítica crônica.
Desordens imunológicas e inflamatórias:
IMUNOGLOBULIN® é utilizado no controle de desordens imunológicas e inflamatórias específicas, incluindo púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), Síndrome de Kawasaki e Síndrome de Guillain-Barré.
Outros usos:
IMUNOGLOBULIN® pode ser usado em terapia combinada com antibióticos ou antivirais apropriados para prevenir ou modificar agudas infecções bacterianas e virais graves.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Vários artigos de revisão indicam o uso da imunoglobulina humana (IGH) nas imunodeficiências primárias (IP) com predominância de defeitos de anticorpos (1, 2, 3, 4, 5). No entanto, ao se posicionar sobre a eficácia da IGH na prevenção de infecções intercorrentes nos pacientes com IP, estes autores baseiam-se apenas em outros artigos de revisão (7), nos ensaios que avaliam a eficácia da IGH para imunodeficiências secundárias (6, 8) ou em estudos tipo série de casos (9,10) e ensaios cruzados (11, 12) que comparam doses diferentes sem presença de grupo controle. Da mesma forma, Chapel (1994) (6), ao elaborar documento de consenso diagnóstico e de conduta para as IP no British Medical Journal, faz referência a apenas um artigo sobre estudo não controlado, não randomizado e não específico para as IP (13).

1. Spickett GP, Misbah AS, Chapel HM. Primary antibody deficiency in adults. Lancet 1991;337:281-4; **2**. Bonilla FA, Geha RS. Primary imunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2003;111:S571-81; **3**. Tellier Z, Mouthon L. Les indications thérapeutiques des immunoglobulines intraveineuses. Transfusion clinique et Biologique 2003;10:179-84; **4**. Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. J Allergy Clin Immunol 2001;109:581-91; **5**. Haeney M. Intravenous immune globulin in primary immunodeficiency. Clin Exp Immunol 1994;97(suppl I):11-5; **6**. Chapel, HM. Consensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies. BMJ 1994; 308:581-5; **7**. Pirofski B. Intravenous immune globulin therapy in hypogammaglobulinemia. A review. Am J Med 1984;76(3A):53-60; **8**. Mofenson LM, Moye J Jr, Hirschhorns R, Jordan C, Nugent R. Prophylatic intravenous immunoglobulin in HIV-infected children with CD4+ counts of 0.20 x 10(9)/L or more. Effect on viral, opportunistic, and bacterial infections. The National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. JAMA 1992;264(4):483-8; **9**. Liese JG, Wintergerst U, Tympner KD, Belohradsky BH. High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. Am J Dis Child. 1992 Mar;146(3):335-9 ; **10**. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunolol 2002;109:1001-4; **11**. Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypgammaglobulinaemia and chronic lung disease. Lancet 1987;i:1075-7; **12**. Pruzanski W, Sussman G, Dorian W, Van T, Ibanez D, Redelmeier D. Relationship of the dose of intravenous gammaglobulin to the prevention of infections in adults with common variable immunodeficiency. Inflammation 1996;20(4):353-9; **13**. National Institute of Child Health, Intravenous Immunoglobulin Study Group. Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1991;325:73-80.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacologia
IMUNOGLOBULIN® é usado para promover a imunização passiva, aumentando a concentração de anticorpos e o potencial da reação antígeno-anticorpo.
Os mecanismos de ação da terapêutica com imunoglobulina são complexos, mas, nos últimos anos, ocorreram importantes avanços nesse conhecimento; os mecanismos predominantes, em cada situação clínica, parecem depender da dose de imunoglobulina e da patogênese da doença em tratamento.
As ações imunomodulatórias da imunoglobulina endovenosa podem ocorrer por quatro separados componentes: ações mediadas por regiões variáveis F(ab')2, ações da região Fc (fragmentos cristalizáveis) sobre os receptores Fc (FcR), ações mediadas pela ligação do complemento no fragmento Fc, substâncias imunomodulatórias diferentes de anticorpos na preparação da imunoglobulina endovenosa.

Assim, por exemplo, o mecanismo da atividade da imunoglobulina aumentando o número de plaquetas no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática não está totalmente elucidado. A sugestão é que a imunoglobulina pode saturar os receptores Fc (fragmentos cristalizáveis) em células do sistema reticuloendotelial, diminuindo a fagocitose em mediadores Fc de células de anticorpos encapsulados. Este bloqueio do receptor Fc pode ocorrer na medula óssea, no baço e em outras partes do sistema reticuloendotelial e pode acontecer através da competição por receptores Fc mediante o aumento das concentrações séricas de IgG ou através de complexos circulantes imunes. Alteração do receptor Fc por IgG ou supressão da produção de anticorpos antiplaquetas também podem estar envolvidos.

Farmacocinética
Absorção: por ser administrada por via intravenosa, não há fase de absorção. A biodisponibilidade da imunoglobulina administrada ao paciente é de 100%.
Distribuição: é de 100% após administração intravenosa. Durante a primeira semana, a distribuição se equilibra em aproximadamente 60% no sangue e 40% no espaço extravascular.
É esperado que na primeira semana de administração da imunoglobulina humana intravenosa ocorra uma rápida queda no nível de IgG sérica.
O pico da concentração plasmática ocorre imediatamente após a administração intravenosa.

Toxicologia
A imunoglobulina é um constituinte normal do plasma humano e age como a imunoglobulina natural.
Teste para dose tóxica não pôde ser realizado, pois os modelos animais desenvolveram anticorpos para as proteínas heterólogas. Foi relatado que a imunoglobulina não está associada à toxicidade embriofetal, oncogênese e que tenha potencial mutagênico. Não foram descritos sinais de toxicidade aguda em modelos animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES
IMUNOGLOBULIN® é contraindicado para indivíduos que possuem reações anafiláticas ou graves reações sistêmicas para a imunoglobulina ou outros componentes da formulação.
A epinefrina deve estar disponível para o tratamento imediato caso ocorra uma reação anafilática**.** IMUNOGLOBULIN® é contraindicado para indivíduos com deficiência seletiva de IgA, uma vez que estes indivíduos podem ter anticorpos séricos contra IgA (ou desenvolver anticorpos através da administração de Imunoglobulina Humana) e um quadro de anafilaxia pode resultar da administração de Imunoglobulina Humana ou de outros produtos componentes sanguíneos que contêm IgA.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Dever ser infundido cuidadosamente em:
- Pacientes com anemia hemolítica e em pacientes com hematinemia (existe a possibilidade de infecção por parvovírus B-19, se isso acontecer, pode surgir nesses pacientes uma resposta sistêmica incluindo febre e anemia).
- Pacientes imunocomprometidos e imunossuprimidos (existe a possibilidade de infecção por parvovírus B-19, se isso acontecer, pode surgir anemia permanente nesses pacientes).

Este medicamento contém maltose, pacientes diabéticos devem ter sua glicemia monitorada cuidadosamente.

Precauções Gerais:
IMUNOGLOBULIN® é preparado a partir de plasma humano, e é pasteurizado em “bulk” para reduzir o risco de infecções virais. Para reduzir o risco de transmissão de agentes infecciosos, há uma rigorosa seleção de doadores, são realizados testes no pool de plasma e os procedimentos de inativação/remoção viral são validados no processo de produção. Porém, a transmissão de doenças infecciosas não pode ser totalmente descartada. Isto se aplica também a agentes patológicos até hoje desconhecidos.
A remoção/inativação viral pode ser limitada contra vírus não-envelopados, tais como o vírus da hepatite A e parvovírus B-19. Por um longo período após a infusão, o paciente deve ser monitorado continuamente.
A administração de Imunoglobulinas intravenosas tem sido associada à disfunção renal, falência renal aguda e outras complicações renais. Em pacientes predispostos a apresentarem uma falência renal aguda incluindo pacientes com algum grau de insuficiência renal pré-existente, diabetes mellitus, idade maior que 65 anos, proteinúria, ou pacientes recebendo medicamentos reconhecidamente nefrotóxicos, a imunoglobulina deve ser administrada na menor concentração eficaz e na menor velocidade de infusão praticável. Veja a seção **Dosagem e Administração**, para obter informações importantes a respeito da taxa de infusão e dosagem.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco: Uso geriátrico
Recomenda-se precaução especial no tratamento de pacientes idosos, dada a sua sensibilidade e maior suscetibilidade a reações indesejáveis.

Uso Pediátrico
Seguir as doses recomendadas no item posologia.

Uso na gravidez e lactação
IMUNOGLOBULIN® deve ser administrado em mulheres grávidas somente se for realmente necessário.

Categoria de risco na gravidez: D.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez ou início de amamentação durante o uso deste medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Vacinas constituídas por vírus vivos atenuados:
A administração de IMUNOGLOBULIN® pode dificultar a eficácia das vacinas constituídas por vírus vivos atenuados, tais como as vacinas contra sarampo, rubéola, caxumba e varicela. Após a administração de IMUNOGLOBULIN®, esperar, no mínimo, 6 semanas (preferencialmente 3 meses) antes de administrar este tipo de vacina.
Se o paciente recebeu vacinas constituídas por vírus vivos atenuados (sarampo, rubéola, caxumba, varicela) nas duas semanas que antecederam a administração, pode ser necessário um controle dos anticorpos de proteção pós-vacina, no caso do médico optar pela revacinação ou não.

Interferência com os testes sorológicos:
Após a administração de IMUNOGLOBULIN®, o aumento transitório da concentração de diversos anticorpos transferidos pode ser responsável por sorologia positiva temporária. Uma vez que este medicamento contém anticorpos antieritrocitários, a sua administração pode ser seguida de forma transitória pela positivação do teste de Coombs (teste efetuado para detectar a presença desses anticorpos).
Segurança em relação à infecção:
Quando produtos preparados a partir de sangue ou plasma humano são administrados, a transmissão de agentes infecciosos conhecidos ou desconhecidos não pode ser totalmente excluída. Para reduzir o risco de transmissão de infecção, é feita a seleção dos doadores e testes nas unidades das bolsas de sangue e nos "pools" plasmáticos.
Cada bolsa de sangue e de "pool" plasmático utilizada para o produto são testadas e os resultados devem ser negativos para HBsAg, anti-HIV-1, anti-HIV-2 e anti-HCV. O processo de fabricação inclui métodos para a eliminação e inativação de vírus, tais como precipitação com etanol e pasteurização, métodos utilizados para eliminar / reduzir o risco de transmissão com vírus que possuem envelopes, como o HIV e os vírus da hepatite B e C.
Porém, o risco de transmissão de vírus não-envelopados não pode ser totalmente descartado. Contudo, tais vírus (por exemplo, hepatite A) não parecem ter causado infecções através da administração de preparações de gamaglobulina intravenosa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar o produto em geladeira (de 2ºC a 8ºC). Não agitar. Não congelar. Evitar exposição direta à luz solar. Não utilizar se a solução não estiver transparente ou apresentar partículas. Qualquer solução remanescente deverá ser descartada. Para ser administrado, o produto deve estar em temperatura ambiente.
Não utilize o produto após vencido o prazo de validade, sob risco de não produzir os efeitos desejados.

Prazo de validade: 30 meses a partir da data de 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.

Características físicas e organolépticas
Antes de utilizar o medicamento verificar se o produto apresenta as seguintes características:
- Solução injetável:
Líquido incolor e transparente.
A solução injetável deverá ser transparente e não devem ser observadas partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Como usar
Usando técnicas assépticas e materiais estéreis, administre o medicamento.
Aplicação intravenosa no braço.

Dosagem e Administração
Siga as instruções abaixo para a administração da solução injetável:
1)Deixar o medicamento fora da geladeira por 15 minutos antes de utilizá-lo. Respeitar as regras de higiene habituais.
2)Retirar o lacre de plástico do frasco-ampola.
3)Fazer a limpeza da superfície da tampa com algodão umedecido com álcool.
4)Com o auxílio do equipo com filtro de 15 µ para administração realizar a injeção intravenosa, conforme orientação do seu médico.
Descartar a solução remanescente não utilizada.
Para apresentações com frasco ampola: "Necessário adquirir agulhas".
Recomenda-se o uso de **agulha estéril** descartável, devendo ser utilizada **uma** por aplicação. Para administração intravenosa, recomendam-se agulhas de **20G a 22G**, com **25 a 30 mm** de comprimento.
A escolha do dispositivo deve considerar o tipo de acesso, as condições clínicas do paciente e os protocolos assistenciais.

Posologia
Recomenda-se o seguinte esquema posológico:
Agamaglobulinemia congênita, hipogamaglobulinemia, imunodeficiência combinada:
A dose usual para o tratamento de reposição, nessas doenças, varia de 200 a 800 mg/Kg de peso corporal. Alguns autores sugerem que doses de 600 mg/Kg de peso corporal, em intervalos periódicos regulares, a critério do médico, resultam em maior redução nas infecções.

Púrpura trombocitopênica idiopática:
A dose recomendada é de 200 a 400 mg/Kg de peso corporal diariamente e a necessidade de doses adicionais pode ser determinada pela avaliação do médico.

Síndrome de Kawasaki:
Diversos autores recomendam, como tratamento de primeira linha, a administração de dose única de 2 g/Kg de peso corporal, nos 10 primeiros dias do início dos sintomas.

Tratamento combinado com antibióticos em infecções bacterianas ou virais graves:
A dose recomendada para adultos é de 2500 a 5000 mg e para crianças é de 100 a 150 mg/Kg de peso corporal, administrada em dose única.

Síndrome de Guillain-Barré:
A dosagem recomendada é 400 mg/Kg de peso corporal/dia, por 5 dias consecutivos.
A velocidade de infusão é de 0,01 mL/Kg de peso corporal/min, aumentando-se para 0,02 mL/Kg de peso corporal/min, após 15 a 30 minutos. A maioria dos pacientes tolera um gradual aumento para 0,03 – 0,06 mL/Kg de peso corporal/min. Para um paciente com cerca de 70 Kg de peso corporal a velocidade de infusão é equivalente a 2 à 4 mL/min. Se ocorrerem reações adversas, a velocidade de infusão deve ser diminuída e, com isso, essas reações são usualmente eliminadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Certos efeitos indesejáveis podem estar associados à taxa de administração de imunoglobulina humana. A taxa recomendada deve ser rigorosamente aplicada e os pacientes devem ser observados ao longo de toda a perfusão, com a finalidade de detectar sinais de intolerância.
As reações alérgicas a este medicamento são raras. Uma intolerância à imunoglobulina pode desenvolver-se em casos muito raros de deficiência de IgA, nos quais o paciente possui anticorpos anti-IgA.
Muitas reações adversas parecem estar relacionadas com a velocidade de administração. Estas reações podem ser aliviadas frequentemente diminuindo a velocidade de administração ou por interrupção temporária da infusão. Ver também item "Contraindicações".

Efeitos colaterais:
Foram relatados os seguintes efeitos colaterais: dor moderada no peito, no quadril ou nas costas, náusea, vômito, calafrio, febre, mal-estar, fadiga, sensação de fraqueza ou leve tontura, cefaleia, urticária, eritema, tensão do tórax e dispneia.

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

10. SUPERDOSE

A superdose pode levar a uma sobrecarga circulatória e hiperviscosidade, especialmente em idosos e pacientes com distúrbios da função renal.

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

II) DIZERES LEGAIS

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

USO SOB PRESCRIÇÃO

Registrado por:
Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0001-60
Rodovia Raposo Tavares, Km 30,5 - n° 2833.
CEP: 06705-030. Cotia, SP.
www.blau.com

Registro: 1.1637.0044

Produzido por:
GC Biopharma Corp.
586, Gwahaksaneop 2-ro, Ochang-eup, Cheongwon-gu, Cheongju-si, Chungcheongbuk-do Coreia do Sul

Importado por:
Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0005-93
Rodovia Raposo Tavares, Km 30,5 - n° 2833.
CEP: 06705-030. Cotia, SP.

SAC 0800-7016399
sac@blau.com

QUALIDADE