

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ig Vena 50 g/l solução para perfusão

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Imunoglobulina humana normal (IgIV).

Um ml de solução contém:

Imunoglobulina humana normal 50 mg  
(pureza mínima de 95% de IgG)

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém: 1 g de imunoglobulina humana normal  
Cada frasco para injetáveis de 50 ml contém: 2,5 g de imunoglobulina humana normal

Cada frasco para injetáveis de 100 ml contém: 5 g de imunoglobulina humana normal

Cada frasco para injetáveis de 200 ml contém: 10 g de imunoglobulina humana normal

Distribuição das subclasses de IgG (valores aproximados):

IgG1 62,1%

IgG2 34,8%

IgG3 2,5%

IgG4 0,6%

O teor máximo em IgA é de 50 microgramas/ml.

Produzido a partir de plasma de dadores humanos.

Excipientes com efeito conhecido:

O produto contém 100 mg de maltose por ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

A solução deve ser límpida ou ligeiramente opalescente, incolor ou ligeiramente amarelada.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Terapia de substituição em adultos, crianças e adolescentes (0 – 18 anos) em caso de:

- Síndromes de imunodeficiência primária (IDP) com deficiente produção de anticorpos.
- Imunodeficiências secundárias (IDS) em doentes que sofrem de infeções graves ou recorrentes, com tratamento antimicrobiano ineficaz e com falta comprovada do anticorpo específico (FCAE)\* ou com um nível sérico de IgG <4 g/l.

\* FCAE = falha em aumentar pelo menos 2 vezes o título do anticorpo IgG com as vacinas pneumocócica polissacárida e antigénica polipeptídica.

Imunomodulação em adultos, crianças e adolescentes (0 – 18 anos) em caso de:

- Trombocitopenia imune primária (TIP) em doentes em risco elevado de hemorragia ou na correção da contagem de plaquetas antes de cirurgias.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Doença de Kawasaki (em associação com o ácido acetilsalicílico; ver 4.2).
- Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC).
- Neuropatia motora multifocal (NMM).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica de substituição deve ser iniciada e monitorizada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da imunodeficiência.

##### Posologia

A dose e o regime posológico dependem da indicação terapêutica.

A dose poderá precisar de ser individualizada para cada doente dependendo da resposta clínica. A dose baseada no peso corporal pode necessitar de ajustamento no caso de doentes com peso a mais ou a menos.

Os seguintes regimes posológicos são apresentados como linhas de orientação.

##### Terapia de substituição em síndromes de imunodeficiência primária

O regime posológico deve atingir um nível mínimo de IgG (determinado antes da perfusão seguinte) de pelo menos 6 g/l ou estar dentro do intervalo de referência normal para a faixa etária. São necessários três a seis meses após o início do tratamento para se obter o equilíbrio (níveis de IgG no estado de equilíbrio). A dose inicial recomendada é de 0,4 - 0,8 g/kg administrados uma única vez, seguidos no mínimo por 0,2 g/kg administrados cada três a quatro semanas.

A dose necessária para se atingir o nível mínimo de IgG de 6 g/l é de 0,2 - 0,8 g/kg/mês. O intervalo de administração varia entre 3 - 4 semanas, ao ser atingido o estado estacionário.

Os níveis mínimos de IgG devem ser determinados e avaliados em conjunto com a incidência da infeção. Para reduzir a taxa de infeções bacterianas, poderá ser necessário aumentar a dosagem visando alcançar níveis mínimos mais elevados.

##### Imunodeficiências secundárias (conforme definidas em 4.1)

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

Os níveis mínimos de IgG devem ser determinados e avaliados em conjunto com a incidência da infeção. A dose deve ser ajustada consoante necessário para alcançar uma proteção ótima contra infeções; poderá ser necessário um aumento da dose em doentes com uma infeção persistente; poderá ser considerada uma diminuição da dose quando o doente permanecer sem infeção.

#### Trombocitopenia imune primária

Existem dois regimes posológicos alternativos:

- 0,8 - 1 g/kg administrados no primeiro dia; esta dose pode ser repetida uma vez no período de 3 dias.

- 0,4 g/kg administrados diariamente durante dois a cinco dias.

O tratamento pode ser repetido se ocorrer uma recidiva.

#### Síndrome de Guillain Barré

0,4 g/kg/dia ao longo de 5 dias (possível repetição da dose em caso de recaída).

#### Doença de Kawasaki

2,0 g/kg devem ser administrados numa dose única. Os doentes devem receber tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico.

#### Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC)

Dose inicial: 2 g/kg em 2-5 dias consecutivos.

Doses de manutenção:

1 g/kg ao longo de 1-2 dias consecutivos cada 3 semanas.

O efeito do tratamento deve ser avaliado após cada ciclo; caso ao fim de 6 meses não se observe qualquer efeito do tratamento, este deve ser descontinuado.

Caso o tratamento seja eficaz, deverá ficar ao critério do médico efetuar um tratamento a longo prazo com base na resposta do doente e na resposta à manutenção. A dosagem e os intervalos de administração podem ter de ser adaptados de acordo com a evolução da doença em cada indivíduo.

#### Neuropatia Motora Multifocal

Dose inicial: 2 g/kg ao longo de 2-5 dias consecutivos.

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

O efeito do tratamento deve ser avaliado após cada ciclo; caso não se verifique efeito do tratamento ao fim de 6 meses, o tratamento deve ser descontinuado.

Caso o tratamento seja eficaz, deverá ficar ao critério do médico efetuar um tratamento a longo prazo com base na resposta do doente e na resposta à manutenção do tratamento. A dosagem e os intervalos de administração podem ter de ser adaptados de acordo com a evolução da doença em cada indivíduo.

As recomendações posológicas são resumidas na tabela seguinte:

Indicação	Dose	Frequência de administração
Terapia de substituição		
Síndromes	de Dose inicial:	cada 3 - 4 semanas

imunodeficiência primária	0,4 – 0,8 g/kg Dose de manutenção: 0,2 – 0,8 g/kg	
Imunodeficiências secundárias (conforme definidas em 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg	cada 3 – 4 semanas
Imunomodulação:		
Trombocitopenia imune primária	0,8 – 1 g/kg ou 0,4 g/kg/d	no dia 1, passível de uma única repetição no período de 3 dias durante 2 – 5 dias
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 dias
Doença de Kawasaki	2 g/kg	numa dose única em associação com ácido acetilsalicílico
Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC)	Dose inicial 2 g/kg  Dose de manutenção: 1 g/kg	em doses divididas ao longo de 2-5 dias  cada 3 semanas ao longo de 1-2 dias
Neuropatia Motora Multifocal (NMM)	Dose inicial: 2 g/kg  Dose de manutenção: 1 g/kg  ou  2 g/kg	ao longo de 2-5 dias consecutivos  cada 2-4 semanas  ou  cada 4-8 semanas ao longo de 2-5 dias

#### População pediátrica

A posologia em crianças e adolescentes (0-18 anos) não difere da dos adultos, pois a posologia para cada indicação é apresentada em função do peso corporal e ajustada pelo resultado clínico obtido nas condições acima mencionadas.

#### Compromisso hepático

Não existe evidência de que seja necessário um ajuste da dose.

#### Compromisso renal

Não é necessário um ajuste da dose a menos que se justifique do ponto de vista clínico, ver secção 4.4.

#### Idosos

Não é necessário um ajuste da dose a menos que se justifique do ponto de vista clínico, ver secção 4.4.

## PDIC

Devido à raridade da doença e conseqüentemente ao reduzido número global de doentes, existe apenas uma experiência limitada relativamente à utilização de imunoglobulinas intravenosas em crianças com PDIC; deste modo, estão apenas disponíveis os dados publicados na literatura. Contudo, os dados publicados são todos consistentes na demonstração de que o tratamento com IgIV é igualmente eficaz em adultos e crianças, tal como acontece nas indicações estabelecidas para a IgIV.

### Modo de administração

#### Via intravenosa.

A imunoglobulina humana normal deve ser administrada por perfusão intravenosa a uma velocidade inicial de 0,46 – 0,92 ml/kg/h (10 - 20 gotas/minuto) durante 20 - 30 minutos. Ver secção 4.4. Em caso de reação adversa, a velocidade de administração tem de ser reduzida ou a perfusão tem de ser interrompida. Caso seja bem tolerada, a velocidade de administração pode ser gradualmente aumentada até um máximo de 1,85 ml/kg/h (40 gotas/minuto).

Nos doentes com Imunodeficiência Primária (IDP) que toleram a taxa de perfusão de 0,92 ml/kg/h, a velocidade de administração pode ser gradualmente aumentada para 2 ml/kg/h, 4 ml/kg/h, até um máximo de 6 ml/kg/h, cada 20-30 minutos, mas apenas se a perfusão for bem tolerada pelo doente.

De um modo geral, a posologia e as taxas de perfusão têm de ser individualmente ajustadas de acordo com o que cada doente necessita. Dependendo do peso corporal, da posologia e da ocorrência de reações adversas, o doente poderá não alcançar a velocidade de perfusão máxima. Em caso de reações adversas, a perfusão deve ser imediatamente interrompida e reiniciada à velocidade de perfusão adequada para o doente.

Ver também secção 6.6.

#### Populações especiais

Nos doentes pediátricos (0-18 anos) e nos idosos (> 64 anos de idade), a velocidade de administração inicial deve ser de 0,46-0,92 ml/kg/h (10-20 gotas por minuto) durante 20-30 minutos. Se bem tolerada e tendo em consideração o estado clínico do doente, a velocidade pode ser gradualmente aumentada até um máximo de 1,85 ml/kg/h (40 gotas/minuto).

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa (imunoglobulinas humanas) ou a qualquer um dos excipientes (ver secções 4.4 e 6.1).

Doentes com deficiência seletiva de IgA que desenvolveram anticorpos contra a IgA, dado que a administração de um produto contendo IgA pode originar anafilaxia.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Este medicamento contém 100 mg de maltose por ml como excipiente. A interferência da maltose nos doseamentos da glucose no sangue pode resultar em

falsas leituras de glucose elevada, e conseqüentemente, numa inapropriada administração de insulina, resultando em hipoglicemia com risco de vida e morte. Para além disso, casos de verdadeira hipoglicemia podem ficar por tratar se o estado hipoglicémico estiver mascarado por leituras falsas de glucose elevada. Para mais detalhes, ver secção 4.5. Para informações sobre insuficiência renal aguda ver abaixo.

Este medicamento contém aproximadamente 3 mmol/litro (ou 69 mg/litro) de sódio. Tal deve ser tido em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

#### Rastreabilidade

Para melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, devem ser claramente registados o nome e o número do lote do medicamento administrado.

#### Precauções de utilização

Potenciais complicações podem muitas vezes ser evitadas assegurando que os doentes:

- não são sensíveis à imunoglobulina humana normal iniciando a administração do produto lentamente (velocidade de administração 0,46 – 0,92 ml/kg/h);
- são cuidadosamente monitorizados para quaisquer sintomas durante o período de perfusão. Em particular, doentes que iniciam o tratamento com imunoglobulina humana normal, que mudam de uma preparação alternativa de IgIV ou aqueles em que decorreu um intervalo prolongado desde a perfusão anterior, devem ser monitorizados no hospital durante a primeira perfusão e durante a primeira hora após a primeira perfusão, para a deteção de potenciais sinais adversos. Todos os outros doentes devem ser observados durante pelo menos 20 minutos após a administração.

Em todos os doentes, a administração de IgIV requer:

- hidratação adequada antes do início da perfusão de IgIV
- monitorização do débito da urina
- monitorização dos níveis séricos de creatinina
- evitar o uso concomitante de diuréticos da ansa (ver 4.5).

Em caso de reação adversa, a velocidade de administração tem de ser reduzida ou a perfusão tem de ser interrompida. O tratamento necessário depende da natureza e da gravidade da reação adversa.

#### Reação à perfusão

Determinadas reações adversas (ex: cefaleias, afrontamentos, arrepios, mialgia, pieira, taquicardia, dores lombares, náuseas e hipotensão) podem estar relacionadas com a taxa de perfusão. A taxa de perfusão recomendada que se encontra indicada na secção 4.2 deve ser rigorosamente seguida. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e atentamente observados quanto a quaisquer sintomas que surjam ao longo do período de perfusão.

Podem ocorrer reações adversas mais frequentemente

- em doentes que recebem imunoglobulina humana normal pela primeira vez ou, em casos raros, quando mudam para outra imunoglobulina humana normal ou quando decorreu um intervalo prolongado desde a perfusão anterior
- em doentes com uma infeção não tratada ou uma inflamação crónica subjacente

## Hipersensibilidade

São raras as reações de hipersensibilidade.

Pode desenvolver-se anafilaxia em doentes:

- em doentes com IgA não detetável que possuem anticorpos contra a IgA
- que toleraram tratamentos anteriores com imunoglobulina humana normal

No caso de um episódio de choque, deverá ser implementado o tratamento médico de referência para o choque.

## Tromboembolismo

Existe evidência clínica de uma associação entre a administração de IgIV e eventos tromboembólicos, tais como enfarte do miocárdio, acidente cerebrovascular (incluindo AVC), embolia pulmonar e tromboes venosas profundas, que se assume estarem relacionados com um aumento relativo da viscosidade sanguínea causado pelo influxo elevado de imunoglobulina em doentes de risco. Recomenda-se precaução ao prescrever e administrar IgIV em doentes obesos e em doentes com fatores de risco pré-existentes para eventos trombóticos (tais como idade avançada, hipertensão, diabetes mellitus e antecedentes de doença vascular ou episódios trombóticos, doentes com doenças trombofílicas adquiridas ou hereditárias, doentes com períodos prolongados de imobilização, doentes com hipovolemia grave e doentes com patologias que aumentem a viscosidade sanguínea).

Nos doentes em risco de reações adversas tromboembólicas, as IgIV devem ser administradas na dose e velocidade de perfusão mínimas praticáveis.

## Insuficiência renal aguda

Foram notificados casos de insuficiência renal aguda em doentes tratados com IgIV. Na maioria dos casos, os fatores de risco foram identificados e incluem insuficiência renal pré-existente, diabetes mellitus, hipovolemia, excesso de peso, medicação nefrotóxica concomitante ou idade superior a 65 anos.

Os parâmetros renais devem ser avaliados antes da perfusão de IgIV e novamente em intervalos apropriados, particularmente nos doentes em que se considera que existe um potencial risco aumentado para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda. Nos doentes em risco de insuficiência renal aguda, os produtos contendo IgIV devem ser administrados na dose e velocidade de perfusão mínimas praticáveis. No caso de compromisso renal, deve considerar-se a interrupção da IgIV.

Embora as notificações de disfunção renal e de insuficiência renal aguda estejam associadas à utilização de muitas IgIV autorizadas contendo vários excipientes tais como sacarose, glucose e maltose, aquelas que contêm sacarose como estabilizador foram responsáveis por uma parcela desproporcional do número total. Em doentes de risco, pode considerar-se a utilização de IgIV que não contêm estes excipientes. Ig Vena contém maltose. (Ver excipientes acima).

## Síndrome de meningite asséptica (SMA)

Tem sido notificada a ocorrência de síndrome de meningite asséptica em associação com o tratamento com IgIV.

A síndrome inicia-se geralmente entre várias horas a 2 dias após o tratamento com IgIV. Os estudos do líquido cefalorraquidiano são frequentemente positivos com pleocitose até vários milhares de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente das séries granulocíticas e níveis elevados de proteínas até várias centenas de mg/dl.

A SMA pode ocorrer com maior frequência em associação com um tratamento com IgIV numa dose elevada (2 g/kg).

Os doentes que apresentem tais sinais e sintomas devem ser submetidos a um exame neurológico rigoroso, incluindo estudos do LCR para excluir outras causas de meningite.

A interrupção do tratamento com IgIV tem resultado na remissão de SMA sem sequelas no espaço de vários dias.

#### Anemia hemolítica

As IgIV podem conter anticorpos contra os grupos sanguíneos, os quais podem atuar como hemolisinas e induzir in vivo o revestimento dos glóbulos vermelhos com a imunoglobulina, originando uma reação antiglobulina direta positiva (teste de Coombs) e, raramente, hemólise. Pode desenvolver-se anemia hemolítica subsequentemente a uma terapêutica com IgIV devido a um aumento do sequestro de glóbulos vermelhos. Os doentes medicados com IgIV devem ser monitorizados relativamente aos sinais e sintomas clínicos de hemólise. (Ver secção 4.8).

#### Neutropenia/Leucopenia

Tem sido notificada uma diminuição transitória da contagem de neutrófilos e/ou episódios de neutropenia, por vezes graves, após o tratamento com IgIVs. Tal ocorre tipicamente no espaço de horas ou dias após a administração da IgIV e resolve-se espontaneamente no período de 7 a 14 dias.

#### Lesão traumática pulmonar aguda relacionada com transfusão (TRALI)

Tem havido algumas notificações de edema pulmonar não cardiogénico em doentes medicados com IgIV [Lesão traumática pulmonar aguda relacionada com transfusão (TRALI)]. A TRALI caracteriza-se por hipóxia grave, dispneia, taquipneia, cianose, febre e hipotensão. Os sintomas de TRALI desenvolvem-se geralmente durante ou no espaço de 6 horas após uma transfusão, frequentemente no espaço de 1-2 horas. Deste modo, os doentes que recebem IgIV têm de ser monitorizados relativamente a reações adversas pulmonares e a perfusão com IgIV tem de ser imediatamente interrompida caso ocorram estas reações adversas pulmonares. A TRALI é uma condição que potencialmente coloca a vida em risco e que requer um tratamento imediato numa unidade de cuidados intensivos.

#### Interferência com testes serológicos

Após a administração da imunoglobulina, o aumento transitório dos vários anticorpos passivamente transferidos para o sangue dos doentes, pode resultar na obtenção de resultados falsamente positivos nos testes serológicos.

A transmissão passiva de anticorpos contra os antígenos eritrocitários, por exemplo, A, B, D, pode interferir com alguns testes serológicos destinados à deteção de

anticorpos eritrocitários, como por exemplo o teste de antiglobulina direto (DAT, teste de Coombs direto).

#### Agentes transmissíveis

As medidas padrão para prevenção de infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos incluem a seleção dos doadores, o rastreio das dádivas individuais e de pools de plasma quanto a marcadores específicos de infecção e a inclusão no processo de fabrico de etapas efetivas de inativação/remoção de vírus.

No entanto, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos, não se pode excluir totalmente a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e a outros agentes patogénicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus com invólucro tais como VIH, VHB e VHC e para o vírus sem invólucro VHA.

As medidas tomadas podem ter um valor limitado contra vírus sem invólucro tais como o Parvovírus B19.

A experiência clínica sugere a ausência de transmissão de hepatite A ou de Parvovírus B19 com imunoglobulinas e assume-se também que o teor em anticorpos constitui uma contribuição importante para a segurança viral.

Recomenda-se vivamente que, sempre que Ig Vena for administrado a um doente, o nome e o número do lote do produto sejam registados, de modo a manter uma ligação entre o doente e o lote do medicamento.

#### População pediátrica

Têm sido notificados casos de glicosúria em doentes pediátricos após a administração de Ig Vena. Estes eventos são geralmente ligeiros e transitórios sem sinais clínicos.

Ig Vena contém 100 mg de maltose por ml como excipiente. Nos túbulos renais, a maltose é hidrolisada em glucose, a qual é reabsorvida e geralmente uma quantidade muito pequena é excretada na urina. A reabsorção de glucose depende da idade. O aumento transitório de maltose no plasma pode exceder a capacidade renal de reabsorção de açúcar e originar um resultado positivo na determinação da glucose na urina.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

##### Vacinas de vírus vivos atenuados

A administração de imunoglobulinas pode alterar, durante um período de pelo menos 6 semanas até 3 meses, a eficácia das vacinas de vírus vivos atenuados tais como, do sarampo, rubéola, papeira e varicela. Após a administração deste medicamento, deve decorrer um intervalo de 3 meses antes da vacinação com vacinas de vírus vivos atenuados. No caso do sarampo, esta alteração pode persistir por um ano. Portanto, recomenda-se a determinação de anticorpos nos doentes que vão receber a vacina do sarampo.

##### Diuréticos da ansa

Evitar a utilização concomitante com diuréticos da ansa.

#### Testes de Glicemia

Alguns sistemas de doseamento da glicemia (por exemplo, os testes baseados nos métodos da glucose desidrogenase pirroloquinolinoquinona (GDH-PQQ) ou glucose-dye-oxireductase) interpretam falsamente a quantidade de maltose (100 mg/ml) contida na Ig Vena como sendo glucose. Isto pode resultar em leituras falsas de glucose elevada durante a perfusão e por um período de cerca de 15 horas após o final da perfusão e, conseqüentemente, numa inapropriada administração de insulina, resultando numa hipoglicemia com risco de vida ou mesmo fatal. Para além disso, os verdadeiros casos de hipoglicemia podem também ficar sem tratamento se o estado de hipoglicemia for mascarado por resultados de glucose falsamente elevados. Assim, sempre que seja administrada Ig Vena ou outros medicamentos parentéricos que contenham maltose, a determinação da glicemia deve ser realizada com um teste específico para determinação de glucose.

A informação referente ao sistema de doseamento da glicemia, incluindo as tiras de teste, deve ser cuidadosamente revista para determinar se o sistema é apropriado para utilizar com medicamentos parentéricos que contenham maltose. Em caso de dúvida, contacte o fabricante do sistema de teste para determinar se o mesmo é apropriado para utilizar com medicamentos parentéricos que contenham maltose.

#### População pediátrica

Embora não tenham sido realizados estudos de interação específicos na população pediátrica, não são de esperar diferenças entre os adultos e as crianças.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

A segurança deste medicamento durante a gravidez não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados, portanto apenas deve ser administrado com precaução a mulheres grávidas e a amamentar. Tem-se verificado que as IgIV atravessam a placenta, de forma mais acentuada durante o terceiro trimestre.

A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são esperados efeitos nocivos durante a gravidez, no feto ou no recém-nascido.

##### Amamentação

As imunoglobulinas são excretadas no leite materno humano. Não são esperados efeitos negativos em recém-nascidos/bebés que são amamentados.

##### Fertilidade

A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são de esperar efeitos nocivos na fertilidade.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A capacidade de condução de veículos e utilização de máquinas pode estar diminuída devido a algumas reações adversas associadas com Ig Vena. Os doentes que

sentirem reações adversas durante o tratamento devem esperar que estas se resolvam antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

Reações adversas provocadas pelas imunoglobulinas humanas normais (por ordem decrescente de frequência) incluem:

- arrepios, cefaleias, tonturas, febre, vômitos, reações alérgicas, náuseas, artralguas, pressão arterial baixa e lombagos moderados
- reações hemolíticas reversíveis; especialmente nos doentes dos grupos sanguíneos A, B e AB e (raramente) anemia hemolítica com recurso a transfusão
- (raramente) uma descida repentina da pressão arterial e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando o doente não manifestou hipersensibilidade em administrações prévias
- (raramente) reações cutâneas transitórias (incluindo lúpus eritematoso cutâneo - frequência desconhecida)
- (muito raramente) reações tromboembólicas, tais como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar, tromboses venosas profundas
- casos de meningite asséptica reversível
- casos de níveis aumentados de creatinina sérica e/ou ocorrência de insuficiência renal aguda
- casos de Lesão traumática pulmonar aguda relacionada com transfusão (TRALI)

A segurança de Ig Vena foi avaliada em quatro ensaios clínicos, nos quais se administraram, no total, 1189 perfusões. O estudo na PDIC incluiu 24 doentes com Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica (PDIC) que receberam Ig Vena, num total de 840 perfusões administradas. No estudo na IDP, foram incluídos 16 doentes com Imunodeficiência Primária (IDP) que receberam um total de 145 perfusões. O estudo na TCI incluiu 15 indivíduos com Trombocitopenia Imune (TCI) num total de 80 perfusões administradas. No estudo na ID/TCI, foram incluídos 43 doentes com Imunodeficiência (ID) ou com TCI que receberam um total de 124 perfusões.

##### Lista das reações adversas em forma tabular

As tabelas apresentadas abaixo estão de acordo com as Classes de Sistema de Órgãos segundo a base de dados MedDRA (CSO e Termo Preferencial).

A Tabela 1 apresenta as reações adversas nos ensaios clínicos e a Tabela 2 apresenta as reações adversas após a comercialização.

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As frequências de efeitos indesejáveis nos ensaios clínicos baseiam-se na percentagem por perfusões (número total de perfusões: 1189).

As reações adversas da experiência pós-comercialização encontram-se listadas com uma frequência desconhecida uma vez que a notificação de reações adversas após a comercialização é voluntária e provém de uma população de dimensão incerta, não sendo possível estimar de forma segura a frequência destas reações.

Fontes da base de dados de segurança (ex: de ensaios clínicos, estudos de segurança pós autorização e/ou notificações espontâneas)

Tabela 1 Frequência de Reações Adversas de Ensaio Clínicos			
Classe de Sistema de Órgãos MedDRA (SOC)	Reação adversa	Frequência por doente	Frequência por perfusão
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, sonolência	Frequentes	Raros
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Frequentes	Raros
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dorsalgia	Frequentes	Pouco frequentes
	Mialgia	Frequentes	Raros
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia, fadiga, pirexia	Frequentes	Raros

Tabela 2 Reações Adversas Após a Comercialização			
MedDRA (CSO)	Reação adversa	Frequência por doente	Frequência por perfusão
Infeções e infestações	Meningite asséptica	Desconhecida	Desconhecida
Doenças do sangue e do sistema linfático	Hemólise, anemia hemolítica	Desconhecida	Desconhecida
Doenças do sistema imunitário	Choque anafilático, hipersensibilidade	Desconhecida	Desconhecida
Doenças do foro psiquiátrico	Estado confusional	Desconhecida	Desconhecida
Doenças do sistema nervoso	Acidente vascular cerebral, cefaleias, tonturas, tremor, parestesias	Desconhecida	Desconhecida
Cardiopatias	Enfarte do miocárdio, cianose, taquicardia, bradicardia, palpitações	Desconhecida	Desconhecida
Vasculopatias	Trombose venosa profunda, embolismo, hipotensão, hipertensão, palidez	Desconhecida	Desconhecida
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Embolismo pulmonar, edema pulmonar, broncospasmo,	Desconhecida	Desconhecida

	dispneia, tosse		
Doenças gastrointestinais	Vómitos, diarreia, náuseas, dor abdominal	Desconhecida	Desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Angioedema, urticária, eritema, dermatite, reação cutânea, prurido, eczema, hiperidrose	Desconhecida	Desconhecida
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia, dorsalgia, mialgia, dor no pescoço, rigidez musculoesquelética	Desconhecida	Desconhecida
Doenças renais e urinárias	Lesão renal aguda	Desconhecida	Desconhecida
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Flebite no local da injeção, pirexia, arrepios, dor no peito, edema da face, mal-estar	Desconhecida	Desconhecida
Exames complementares de diagnóstico	Pressão arterial diminuída, creatininemia aumentada	Desconhecida	Desconhecida

Para informações sobre a segurança relativamente a agentes transmissíveis, ver secção 4.4.

#### População pediátrica

Será de esperar que a frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças sejam idênticos aos verificados em adultos.

Tem sido observada glicosúria transitória após a administração de Ig Vena em doentes pediátricos. Este evento pode ser devido à maltose contida no Ig Vena e à diferente capacidade dos túbulos renais para reabsorverem a glucose, que é um mecanismo dependente da idade.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

A sobredosagem pode causar hipervolemia e hiperviscosidade, especialmente em doentes de risco, incluindo doentes idosos ou doentes com compromisso cardíaco ou renal (ver secção 4.4).

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 18.3 – Vacinas e Imunoglobulinas. Imunoglobulinas, código ATC: J06BA02.

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

A imunoglobulina humana normal contém os anticorpos IgG presentes na população normal. Normalmente é preparada de uma pool de plasma de pelo menos 1000 dádivas. Tem uma distribuição de subclasses de Imunoglobulina G aproximadamente proporcional à do plasma humano. Doses adequadas deste medicamento podem normalizar níveis de imunoglobulina G anormalmente baixos. O mecanismo de ação em indicações diferentes da terapia de substituição não está completamente esclarecido.

#### Eficácia clínica e segurança

Foram realizados quatro ensaios clínicos com Ig Vena: três ensaios de eficácia e segurança em doentes com Imunodeficiência Primária (IDP), Trombocitopenia Imune (TCI) e Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica (PDIC); e um estudo de eficácia e tolerância de Ig Vena com taxas de perfusão crescentes em doentes com Imunodeficiência (ID) ou TCI.

Um estudo prospetivo, aberto de fase III realizado em doentes com síndromes de Imunodeficiência primária (KB028) avaliou o perfil farmacocinético do Ig Vena como objetivo primário. Os objetivos secundários foram a eficácia terapêutica em termos de profilaxia de episódios de infeção e segurança em termos de tolerabilidade a curto prazo. Quinze dos dezasseis doentes incluídos, entre os 28 e os 60 anos de idade, foram avaliados relativamente à eficácia e foram tratados com Ig Vena durante 24 semanas (um total de 140 perfusões).

O perfil farmacocinético do Ig Vena revelou uma semivida terminal relativamente consistente com os dados reportados na literatura, sendo esta de 26,4 dias. Um doente desenvolveu pneumonia após 18 semanas de terapêutica com Ig Vena mas este doente tinha também tido infeções pulmonares graves nos 10 anos anteriores. Não foram notificadas infeções graves nos outros doentes incluídos.

Os dados gerados no estudo KB028 indicam que Ig Vena é seguro e eficaz para o tratamento de síndromes de imunodeficiência primária.

O Estudo na TCI (KB027) foi um ensaio prospetivo, aberto de fase III para avaliação da eficácia e da tolerabilidade de Ig Vena em doentes adultos com púrpura trombocitopénica idiopática crónica. O objetivo primário era a avaliação do aumento

da contagem de plaquetas. Os objetivos secundários foram: redução dos eventos hemorrágicos, duração da resposta em plaquetas e incidência de EAs. Cada um dos quinze doentes recebeu uma dose total de 2 g/kg, subdividida em 5 perfusões diárias de 400 mg/kg em dias consecutivos. Um segundo ciclo de 2 g/kg de peso corporal foi administrado a um doente nos primeiros 14 dias. O número total de perfusões efetuadas foi de 80.

Todos os doentes incluídos atingiram uma contagem de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$ , exceto um doente que recebeu um segundo ciclo de terapêutica mas não atingiu a contagem de plaquetas pretendida (taxa de resposta de 93,3%, IC de 90%, entre 68,1 e 99,8). Não foram notificados eventos adversos.

Os resultados obtidos no estudo KB027 proporcionaram evidência da tolerabilidade e da eficácia terapêutica do Ig Vena nos doentes com PTI.

No estudo de fase III KB057 para avaliação da tolerabilidade e da segurança do Ig Vena com taxas de perfusão crescentes, foram incluídos 43 doentes adultos: 38 com ID e 5 doentes com PTI, os quais receberam Ig Vena de acordo com as dosagens aprovadas para ambas as indicações.

Trinta e sete doentes com ID foram observados em 3 perfusões e 1 doente com ID foi observado em 2 perfusões. Quatro doentes com PTI receberam a sua dose planeada ao longo de 2 perfusões diárias, enquanto que 1 doente efetuou a perfusão ao longo de 3 dias (total de 124 perfusões).

Na perfusão 2, vinte e oito dos 43 doentes receberam a perfusão à velocidade máxima de 8 ml/kg/h; 13 dos 43 doentes atingiram apenas a velocidade de perfusão máxima de 6 ml/kg/h pois as suas perfusões terminaram antes da velocidade de perfusão poder ser aumentada para o nível seguinte. Durante o ensaio clínico, dois doentes não atingiram 8 ml/kg/h pois desenvolveram 3 eventos adversos durante a perfusão com taxas de perfusão mais baixas.

Os resultados obtidos neste estudo mostram que Ig Vena, administrado a uma velocidade de perfusão crescente, foi bem tolerado tanto em doentes com ID como nos doentes com PTI e que a velocidade de perfusão pode ser aumentada até um máximo de 6 ml/kg/h e, num número limitado de doentes, até 8 ml/kg/h.

Foram notificadas reações adversas em menos de 10% dos doentes com ID e estas reações foram geralmente relacionadas com a administração de IVIg (ex: pirexia, dorsalgia, mialgia, astenia, sonolência e fadiga).

Não foi notificada nenhuma RA grave nem nenhuma reação no local de perfusão.

Ensaio clínico realizado com Ig Vena em doentes com Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica (PDIC):

Realizou-se um estudo de Fase III controlado, em dupla ocultação para avaliação da tolerância e eficácia do tratamento a longo prazo com doses elevadas de imunoglobulinas intravenosas versus doses elevadas de metilprednisolona intravenosa (MPIV) na PDIC (KB034) num total de 46 doentes adultos com PCID, aleatorizados para receber Ig Vena (posologia: 2 g/kg/mês em 4 dias consecutivos durante 6 meses) ou MPIV (posologia: 2 g/mês em 4 dias consecutivos durante 6 meses).

Dez dos 21 doentes tratados com MPIV (47,6%) completaram os 6 meses do estudo em comparação com 21/24 doentes com Ig Vena (87,5%) ( $p=0,0085$ ). A probabilidade cumulativa de interrupção do tratamento foi significativamente superior com MPIV do que com Ig Vena ao fim de 15 dias, 2 meses e 6 meses. Dos 11 doentes que interromperam a MPIV, oito fizeram-no devido a um agravamento progressivo após o início do tratamento (5 doentes) ou na falha na melhoria após

dois ciclos de terapia (3 doentes), enquanto um apresentou acontecimentos adversos (gastrite) (9,1%) e dois interromperam voluntariamente (18,2%). Três doentes interromperam o tratamento com Ig Vena devido a um agravamento progressivo após o início da terapia (dois doentes) ou inexistência de melhoria após dois ciclos de terapia (um doente). Todos os doentes com agravamento ou inexistência de melhoria com MPIV ou IgIV foram transferidos para uma terapêutica alternativa, enquanto que os três doentes que interromperam a MPIV devido a acontecimentos adversos ou que interromperam a MPIV voluntariamente recusaram outra terapêutica.

Os resultados relativos aos objetivos finais secundários encontram-se resumidos na tabela apresentada em seguida (as diferenças estatisticamente significativas encontram-se realçadas a negro):

Objetivos secundários	População de Intenção De Tratar (IT)	População Por Protocolo (PP)					
		Ig Vena 10 g/200 ml	MPIV	Valor p	Ig Vena 10 g/200 ml	MPIV	Valor p
Taxa de recorrências*		45,8% (n 11/24)	52,4% (n 11/21)	0,7683	38,1% (n 8/21)	0% (n 0/10)	0,0317
Somatório do valor MRC [delta (valor p)]		+4,7 (0,0078)	+1,8 (0,1250)	0,6148	+4,0 (0,0469)	+2,0 (0,5000)	0,5473
INCAT (valor p)		0,0004	0,1877	0,3444	0,0057	0,2622	0,9065
Sensibilidade vibratória - maléolo medial direito (valor p)		<0,0001	0,6515	0,0380	0,0009	0,2160	0,4051
Força no punho direito [delta (valor p)]		+19,4 (0,0005)	+5,4 (0,6169)	0,0641	+16,5 (0,0044)	+14,7 (0,0156)	0,5012
Força no punho esquerdo [delta (valor p)]		+16,9 (0,0011)	+8,8 (0,1170)	0,1358	+12,7 (0,0014)	+10,5 (0,0156)	0,3330
Tempo em 10 metros [delta (valor p)]		-3,2 (0,0025)	-0,5 (0,2051)	0,0800	-3,5 (0,0043)	-2,0 (0,4453)	0,2899
Escala ONLS (valor p)		0,0006	0,0876	0,4030	0,0033	0,0661	0,8884
Escala de Rankin (valor p)		0,0006	0,0220	0,3542	0,0132	0,2543	0,8360
Escala de Rotterdam [delta (valor p)]		+1,4 (0,0071)	+1,3 (0,0342)	0,6465	+1,1 (0,0342)	+1,1 (0,0859)	0,4056
SF-36 QoL		+14,2 (0,0011)	+16,7 (0,0008)	0,3634	+11,1 (0,0091)	+16,0 (0,1094)	0,6518

\*IT: ao longo do estudo (12 meses); PP: fase de acompanhamento (6 meses)

#### População pediátrica

Os dados publicados relacionados com os estudos de eficácia e segurança não revelaram diferenças significativas entre os adultos e as crianças que sofrem da mesma doença.

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração intravenosa, a imunoglobulina humana normal fica imediata e completamente biodisponível na corrente sanguínea do recetor. A distribuição entre o plasma e o fluido extravascular é relativamente rápida, alcançando-se o equilíbrio entre os compartimentos intra e extravascular em aproximadamente 3 a 5 dias.

A imunoglobulina humana normal tem uma semivida de cerca de 26 dias. Esta semivida pode variar de doente para doente, em especial na imunodeficiência primária.

As IgG e os complexos de IgG são decompostos nas células do sistema retículo-endotelial.

#### População pediátrica

Os dados publicados relacionados com os estudos de farmacocinética não revelaram grandes diferenças entre os adultos e as crianças que sofriam da mesma perturbação.

Não existem dados relativos às propriedades farmacocinéticas em doentes pediátricos com PDIC.

#### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

As imunoglobulinas são constituintes normais do organismo humano. Além disso, como a administração de imunoglobulinas em estudos animais pode levar à formação de anticorpos, os dados de segurança pré-clínica são limitados. No entanto, os estudos animais limitados não indicaram nenhum risco especial para os humanos, com base em estudos de toxicidade aguda e subaguda.

### 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

#### 6.1 Lista dos excipientes

Maltose

Água para preparações injetáveis.

#### 6.2 Incompatibilidades

Dada a inexistência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos nem com outros produtos de IgIV.

#### 6.3 Prazo de validade

3 anos

Depois de aberto o recipiente, o seu conteúdo deve ser utilizado de imediato.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Manter o frasco para injetáveis na embalagem original.

Antes de serem utilizados e dentro do prazo de validade, os frascos para injetáveis de 50, 100 e 200 ml podem ser conservados à temperatura ambiente, não superior a 25°C durante, no máximo, 6 meses consecutivos.

Após este período de tempo, o produto tem de ser rejeitado. Em qualquer dos casos, o produto não pode voltar a ser colocado no frigorífico depois de conservado à temperatura ambiente.

A data de início da conservação à temperatura ambiente deve ser inscrita na cartonagem.

Não congelar.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

20 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com tampa (borracha halobutílica).

50 ml, 100 ml e 200 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com tampa (borracha halobutílica), rótulo com alça integrada (frasco para injetáveis + alça).

#### Apresentações:

##### Embalagens unitárias:

1 frasco para injetáveis contendo 1 g/20 ml

1 frasco para injetáveis contendo 2,5 g/50 ml

1 frasco para injetáveis contendo 5 g/100 ml

1 frasco para injetáveis contendo 10 g/200 ml

##### Embalagens múltiplas:

Embalagens múltiplas compostas por 2 embalagens unitárias de 1 frasco para injetáveis contendo 10 g/200 ml.

Embalagens múltiplas compostas por 3 embalagens unitárias de 1 frasco para injetáveis contendo 10 g/200 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

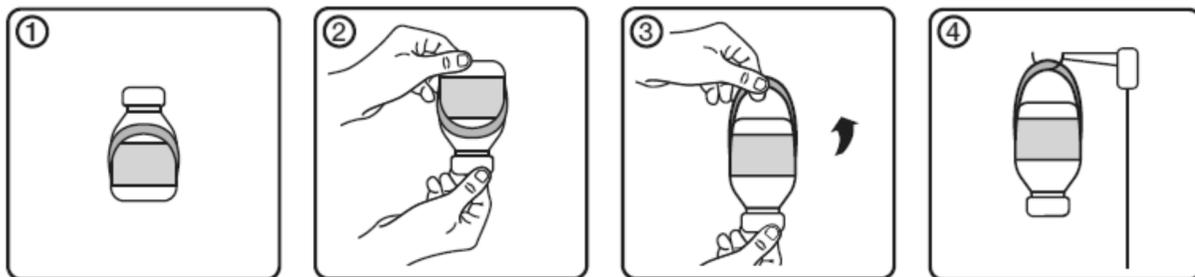
Antes de ser administrado, o produto deve atingir a temperatura ambiente ou corporal.

A solução deve ser límpida ou ligeiramente opalescente, incolor ou ligeiramente amarelada.

Soluções turvas ou com depósito não devem ser utilizadas.

Antes da administração, a solução deve ser visualmente inspecionada quanto a partículas e alteração da cor.

#### Instruções para utilização da alça



1. Aspeto inicial do frasco para injetáveis com a alça sobre o rótulo
2. Vire o frasco para injetáveis para baixo
3. Ative a alça desdobrando-a de cima do rótulo
4. Pendure o frasco para injetáveis no suporte para perfusão

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Kedrion S.p.A.  
Loc. Ai Conti,  
55051 Castelvecchio Pascoli,  
Barga (Lucca), Itália.

#### 8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de Registo: 5016373 - 20 ml de solução para perfusão, 50 g/l, frasco para injetáveis de vidro tipo I  
N.º de Registo: 5016407 - 50 ml de solução para perfusão, 50 g/l, frasco para injetáveis de vidro tipo I + alça  
N.º de Registo: 5016415 - 100 ml de solução para perfusão, 50 g/l, frasco para injetáveis de vidro tipo I + alça  
N.º de Registo: 5016423 - 200 ml de solução para perfusão, 50 g/l, frasco para injetáveis de vidro tipo I + alça

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 fevereiro 2007  
Data da última renovação: 05 agosto 2010

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Novembro 2020

APROVADO EM  
12-11-2020  
INFARMED