INTRATECT®

Biotest Farmacêutica Ltda

Solução injetável
50 g/L

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

INTRATECT® 50 g/L
imunoglobulina G (5%)

APRESENTAÇÕES
Solução para infusão – 50 g/L.
Embalagens contendo um frasco-ampola com 20 mL (1 g), 50 mL (2,5 g), 100 mL (5 g) ou 200 mL (10 g).

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
1 mL da solução para infusão contém 50 mg de imunoglobulina humana, com pureza mínima de 96% de IgG.
Distribuição das subclasses de IgG (aproximadamente):
IgG1 57%
IgG2 37%
IgG3 3%
IgG4 3%
Conteúdo máximo de IgA 900 microgramas/mL.
Excipientes: glicina e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Terapia de reposição em adultos, crianças e adolescentes (0-18 anos) na(s):
- Síndromes de imunodeficiência primária (PID) com produção diminuída de anticorpos (vide “Advertências e precauções”).
- Imunodeficiências secundárias (SID) em pacientes que sofrem de infecções graves ou recorrentes, tratamento antimicrobiano ineficaz e insuficiência de anticorpos específicos comprovada (PSAF)* ou nível sérico de IgG <4 g/L
* PSAF = falha na elevação de um aumento de pelo menos 2 vezes no título de anticorpos IgG para vacinas de polissacarídeo pneumocócico e antígeno polipeptídico.

Imunomodulação em adultos, crianças e adolescentes (0-18 anos) na:
- Trombocitopenia imune primária (PTI), em pacientes com alto risco de hemorragia ou antes de cirurgias, para correção do número de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.

- Doença de Kawasaki. (em conjunto com ácido acetilsalicílico).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Imunodeficiências primárias (PID)

Foram realizados dois estudos prospectivos, abertos e multicêntricos para investigar a eficácia, segurança e propriedades farmacocinéticas de Intratect® 5% em pacientes com PID:

No Estudo 941[1], Intratect® 5% foi administrado em 17 pacientes com PID por infusão intravenosa de cerca de 400 mg/kg de peso corporal (8 mL/kg) no intervalo de 3 a 4 semanas ao longo de um período de 6 meses. Critérios para avaliação da eficácia incluíram a taxa de infecção, uso de antibióticos e número de dias com febre acima de 38,0 °C.

A taxa de infecção anual de 4,0 ± 3,6 infecções por paciente por ano sob tratamento com Intratect® 5% foi levemente superior à taxa calculada para os 6 meses anteriores ao estudo (2,5 ± 3,2 infecções por ano). Em uma coleta de dados retrospectiva para o período correspondente a um ano antes do estudo (inverno de 1999/2000), demonstrou-se que a taxa de infecção anual no inverno de 1999/2000 foi ligeiramente superior (4,5 ± 5,3 infecções por ano) do que a taxa quando sob tratamento com Intratect® 5%. O intervalo de confiança de 95% para a diferença entre os dois períodos de inverno variou entre -2,7 e 3,6 infecções por ano (p = 0,7572).

No Estudo 957[2] um total de 51 pacientes com PID estavam sob terapia infusional com Intratect® 5% 0,4-0,8 g/kg de peso corporal durante 12 meses em intervalos de dose de 4 semanas (n = 48) ou 3 semanas (n = 3). Critérios para avaliação da eficácia incluíram a taxa de infecção, ou seja, número de infecções bacterianas graves agudas (IBGA), uso de antibióticos, número de dias com febre acima de 38,0 °C, número de dias hospitalizado, dias de falta na escola / trabalho e ocorrência de novas infecções agudas relevantes (IAR). Apenas uma IBGA foi registrada para aqueles em terapia com Intratect® 5%. Em um período de observação total de 18.313 dias e 50,17 pacientes-ano no estudo, a taxa de infecção anual foi calculada em 0,02 IBGA / paciente / ano (IC 99%: [0,00; 0,11]). O número total médio de IBGA foi de 0,02 ± 0,14 (mediana: 0,00, intervalo: 0,00-1,00).

Um total de 128/630 eventos (20,3%) foram classificados como infecções agudas relevantes (IAR) em 40/51 pacientes (78,4%; 101 respiratórias, 27 outras), mais frequentemente especificadas como bronquite, sinusite, infecção do trato respiratório, rinite e faringite. A taxa anual de IARs primárias respiratórias por paciente foi de 2,0 e a taxa anual por paciente para dias com IARs respiratórias apresentou boa correspondência com os dias em uso de antibióticos, excluindo profiláticos (40,38 vs 32,65).

Tratamento de imunodeficiências secundárias

As quatro doenças seguintes causam imunodeficiência secundária típica:

(i) Em 50% dos pacientes com **leucemia linfocítica crônica (LLC)**, as infecções são a causa mais comum de morte. Embora os distúrbios da imunidade celular (linfócitos T, células NK, leucopenia) sejam comuns, a hipogamaglobulinemia profunda foi a causa da alta taxa de infecção em um estudo clínico controlado por placebo (duplo-cego) em pacientes com LLC e hipogamaglobulinemia. Neste estudo, a eficácia de IVIg versus placebo sobre a taxa de infecção foi investigada[3] e evidências foram obtidas mostrando que infecções bacterianas em pacientes com LLC podem ser prevenidas com terapia com IVIg, sem efeito sobre a incidência de complicações virais e fúngicas. Há um consenso geral de que os pacientes com LLC e um nível de IgG inferior a 6 g/L e infecções recorrentes (sobretudo com a falta de anticorpos específicos contra pneumococos) devem ser tratados com IVIg.

(ii) **Mieloma múltiplo.** Os pacientes com mieloma múltiplo sofrem mais frequentemente de infecções bacterianas recorrentes, e há evidência de que eles se beneficiem da administração regular de imunoglobulina (0,5 g/kg de peso corporal a cada 4 semanas)[4].

(iii) **Vírus da imunodeficiência humana.** Pacientes com infecções por HIV sofrem de distúrbios da imunidade celular (linfócitos T). Deficiência na imunidade humoral também é comum em pacientes pediátricos e isso se correlaciona com infecções recorrentes causadas por *Streptococcus pneumoniae*. De acordo com os resultados de vários estudos clínicos bem controlados[5], o tratamento combinado com antirretrovirais e IVIg é eficaz. As crianças com contagem de CD4 (+) acima de 200/µL se beneficiam significativamente da terapia com IVIg com uma diminuição menos rápida de células-auxiliares.

Contudo, os respectivos estudos foram realizados antes da introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (do inglês HAART). Ao contrário das crianças infectadas pelo HIV, IVIg em pacientes adultos infectados pelo HIV é ineficaz[6].

(iv) **Transplante alogênico de medula óssea.** IVIg provou ser eficaz como parte do regime de condicionamento e após o transplante. Para o tratamento de infecções e profilaxia do enxerto versus doença hospedeira a dosagem deve ser adaptada individualmente. Em caso de diminuição persistente dos níveis de anticorpos, substituições devem ser continuadas até que os níveis de anticorpos retornem ao normal.

Tratamento de doenças autoimunes

As imunoglobulinas intravenosas podem reduzir a resposta imune humoral pela sua ação direta sobre a ativação e a diferenciação de células-B. Outros mecanismos efetores discutidos são o bloqueio anti-idiotípico de auto anticorpos, a inibição de receptores Fcγ e a citotoxicidade celular mediada por anticorpos. A inibição de receptores Fcγ tem uma profunda influência sobre as células efetoras do sistema imune, por exemplo em células NK, monócitos, macrófagos e outros elementos do sistema fagocitário mononuclear

(SFM). De um modo semelhante, a inibição dos receptores de complemento e a neutralização de produtos de degradação do complemento ativados têm um efeito anti-inflamatório. IVIg tem uma influência direta sobre a população de células T e pode neutralizar superantígenos e, assim, evitar os processos de ativação relevantes. A ligação plasmática de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), a interleucina-1 (IL-1) e a interleucina-6 (IL-6) pode impedir os processos de ativação da inflamação.
Os resultados das investigações sobre IVIg influenciaram a imunologia clínica e a imunofarmacologia e vêm ampliando a variedade de doenças autoimunes como indicações para o uso clínico destes medicamentos hematogênicos.

Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI)
No Estudo 942[7] Intratect® 5% foi administrado por via intravenosa em 24 pacientes com PTI 1g/kg de peso corporal por dia durante 2 dias ou 0,4 g/kg de peso corporal por dia, durante 5 dias consecutivos (dose total de 2 g/kg de peso corporal por curso de tratamento).
O parâmetro de eficácia primária foi a resposta de plaquetas. Pacientes foram considerados respondedores se a contagem de plaquetas aumentasse acima de 50/nL durante o estudo. 22/24 pacientes responderam ao tratamento Intratect® 5%, ou seja, a taxa de resposta global foi de 91,7%; 14/15 (93,3%) no grupo de 2 dias versus 8/9 (88,9%) dos pacientes no grupo de 5 dias, mostrando assim uma resposta significativa para Intratect® 5% em ambos os regimes de dose. O tempo médio total de resposta foi de 4 ± 2 dias, a duração da resposta foi de 24 ± 4 dias. A média da contagem máxima de plaquetas na população respondedora foi de 245 ± 137/nL. O tempo médio total para até a contagem máxima de plaquetas foi de 9 ± 5 dias.
Para a maioria dos pacientes, durante o período de estudo total de 28 dias, houve aumento na contagem de plaquetas até ao dia 7 ou o dia 14, respectivamente, com uma posterior diminuição nos dias 21 e 28. No entanto, ao final do período de estudo a contagem de plaquetas ainda estava acima de 50/nL em 11/22 respondedores.

Síndrome de Guillain Barré
Foram realizados dois estudos clínicos[8,9] de larga escala em pacientes com Síndrome de Guillain Barré comparando a troca de plasma (PE) e terapia com IVIg.
No estudo holandês[9] publicado em 1992, 74 pacientes foram tratados com IVIg (2 g/kg de peso corporal) e 73 com troca de plasma. A proporção de pacientes cuja pontuação funcional melhorou em um ou mais graus dentro de 4 semanas após o fim do tratamento foi significativamente mais elevada no grupo tratado com IVIg do que no grupo tratado com a troca de plasma (IVIg; 53%, vs. PE: 34%). O tratamento com IVIg também foi superior em relação aos parâmetros-alvo secundários tais como a duração da ventilação, o número de pacientes ainda sendo ventilados 2 semanas após o final do tratamento, e o tempo de recuperação da capacidade de andar.

Em um segundo estudo clínico multicêntrico randomizado[8], 130 pacientes receberam IVIg, 121 foram tratados com PE, e 128 pacientes receberam uma combinação de PE e IVIg. Neste estudo, não houve diferença entre os grupos de tratamento no que diz respeito à pontuação funcional após 4 semanas. Os vários tratamentos foram também igualmente eficazes com relação à duração da ventilação, o tempo de recuperação da capacidade de caminhar, bem como a duração da internação. Além disso, verificou-se que a combinação de PE e IVIg não levou à uma melhora mais rápida das pontuações funcionais[10].

Síndrome de Kawasaki

A condução da Síndrome de Kawasaki aguda é direcionada a uma redução na inflamação do miocárdio e da parede da artéria coronária e prevenção de trombose coronária. Ácido acetilsalicílico (AAS) em combinação com altas doses de IVIg é a atual terapia padrão-ouro[11]. O tratamento de pacientes com Síndrome de Kawasaki com AAS é considerado importante devido à ação anti-inflamatória e antitrombótica do AAS. No entanto, não há dados convincentes disponíveis mostrando que o AAS reduz anomalias da artéria coronária. A combinação de AAS com IVIg mostrou reduzir a febre, a toxicidade, e sintomas articulares dentro de 48 horas. É administrado em doses de 80-100 mg/kg de peso corporal por dia em quatro doses divididas para atingir um nível sérico de salicilato no soro de 20-25 mg/dL durante a fase aguda da doença. Vários estudos demonstraram que altas doses de IVIg (acima de 1 g/kg de peso corporal) em combinação com outra terapia é segura e eficaz na redução da prevalência de anomalias das artérias coronárias na Síndrome de Kawasaki. Rowley et al.[12] demonstraram que IVIg não só reduziu a prevalência global de anomalias da artéria coronária, mas também impediu a formação de aneurismas gigantes, a forma mais grave de anomalia coronariana causada pela Síndrome de Kawasaki. As anomalias que afetam a função sistólica do ventrículo esquerdo e contratilidade melhoram mais rapidamente em crianças tratadas na fase aguda com altas doses de IVIg e AAS em comparação com aqueles tratados apenas com AAS.

Referências:

1. Estudo 941. A multicentre, open, prospective study investigating clinical efficacy, safety, and pharmacokinetic properties of the human normal immunoglobulin for intravenous administration BT681 with intraindividual comparisons to previous standard treatment in patients with primary immunodeficiency disease (PID)
2. Estudo 957. A multicentre, open, prospective study investigating clinical efficacy, safety, and pharmacokinetic properties of the human normal immunoglobulin for intravenous administration BT681 in patients with primary immunodeficiency disease (PID)
3. Besa EC. Recent advances in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: Defining the role of intravenous immunoglobulin. Semin Hematol 1992; 29 (Suppl 2):14-23.
4. Chapel HM et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. Lancet 1994; 343:1059-63.

5. A National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Study Group. Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. N Eng J Med 1991; 325:73-80.
6. Geha RS and Rosen FS. Intravenous immunoglobulin therapy. In: Therapeutic immunology. Austen KF, Burakoff SJ, Rosen FS and Storm TW (eds.). Blackwell science, Oxford, England 1996, pp 280-296.
7. Estudo 942. An open, prospective study investigating clinical efficacy and safety of the human normal immunoglobulin for intravenous administration BT681 comparing historical data with reference IVIG in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)
8. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barrè Syndrome Trial Group. Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunogobulin, and combined treatments in Guillain-Barrè syndrome. Lancet 1997; 349:225-230.
9. van der Meché FGA et al. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. N Engl J Med 1992; 326:1123-1129.
10. Hughes RAC and the GBS Steroid Trial Group. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in GBS; Lancet 1992, 341:586-590.
11. Leung DYM et al. The immunopathogenesis and management of Kawasaki syndrome. Arthritis & Rheumatism 1998; 41:1538-1547.
12. Rowley AH et al. Prevention of giant coronary artery aneurysms in Kawasaki disease by intravenous gamma globulin therapy. J Pediatr 1988; 113:290-294.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: soros imunizantes e imunoglobulinas: imunoglobulina humana normal, para administração intravenosa, código ATC: J06BA02.

Intratect® contém principalmente imunoglobulina G (IgG) com um amplo espectro de anticorpos contra agentes infecciosos.

Intratect® contém anticorpos IgG presentes normalmente na população. Geralmente é preparado a partir de um pool de plasma de não menos de 1.000 doações. Intratect® tem uma distribuição de subclasses IgG aproximadamente proporcional àquela do plasma humano natural. Doses adequadas deste medicamento podem restaurar níveis anormalmente baixos de IgG até a faixa da normalidade.

O mecanismo de ação para outras indicações, além da terapia de reposição, não está totalmente elucidado, mas inclui efeitos imunomoduladores.

População pediátrica:

Espera-se que as propriedades farmacodinâmicas na população pediátrica sejam as mesmas do que em adultos.

Propriedades Farmacocinéticas
A imunoglobulina humana normal está imediata e completamente biodisponível na circulação do paciente após a administração intravenosa. Ela é distribuída de forma relativamente rápida entre o plasma e o fluido extravascular, e após cerca de 3 a 5 dias, o equilíbrio é atingido entre os meios intra e extravasculares.
Intratect® tem uma meia-vida de cerca de 27 dias. Esta meia-vida pode variar de paciente para paciente, em especial na imunodeficiência primária.
IgG e os complexos de IgG são digeridos pelas células do sistema retículo-endotelial.

Dados de segurança pré-clínicos
As imunoglobulinas são constituintes normais do corpo humano. Testes de toxicidade por dose repetida e estudos de toxicidade embrionária e fetal são impraticáveis, devido à indução e interferência com anticorpos. Efeitos do produto sobre o sistema imunológico do recém-nascido não foram estudados. Como a experiência clínica não fornece dados sobre os efeitos carcinogênicos e mutagênicos das imunoglobulinas, estudos experimentais, principalmente em espécies heterólogas, não são considerados necessários.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade ao princípio ativo (imunoglobulina humana) ou a qualquer excipiente (vide “Composição”).
No caso de pacientes com deficiência seletiva de IgA, os quais desenvolveram anticorpos para IgA, ao administrar um produto que contenha IgA pode resultar em choque anafilático.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade
A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do produto administrado devem ser claramente registados.

Precauções para o uso
Potenciais complicações poderão ser frequentemente evitadas assegurando-se que os pacientes:
- não se sensibilizem à imunoglobulina humana, injetando-se inicialmente o produto lentamente (1,4 mL/kg/h correspondendo a 0,023 mL/kg/min);
- sejam cuidadosamente monitorados em relação a qualquer sintoma durante todo o período de infusão. Em particular, pacientes sem uso prévio de imunoglobulina humana, pacientes que substituíram outra imunoglobulina intravenosa, ou aqueles em que há intervalo de tempo longo desde a última infusão, devem ser monitorados no hospital durante a primeira infusão e durante a primeira hora após a primeira infusão, a fim de se

detectar potenciais sinais de eventos adversos. Todos os outros pacientes deverão ser observados por um mínimo de 20 minutos após a administração.

Em todos os pacientes, a administração de imunoglobulina humana requer:
- Hidratação adequada antes do início da infusão de imunoglobulina humana;
- Monitoramento do débito urinário;
- Monitoramento dos níveis séricos de creatinina;
- Evitar a utilização concomitante de diuréticos de alça.

No caso de reação adversa, a taxa de administração deve ser reduzida ou a infusão interrompida. O tratamento necessário depende da natureza e da gravidade da reação adversa.

Reação a infusão
Certas reações adversas (por exemplo, cefaleia, rubor, calafrios, mialgia, sibilância, taquicardia, dor lombar, náusea e hipotensão) podem estar relacionadas à taxa de infusão. A taxa de infusão recomendada é dada no item "*Posologia e Modo de Usar"*, e deve ser fielmente seguida. Os pacientes devem ser monitorados e cuidadosamente monitorados quanto a quaisquer sintomas durante o período de infusão.

Reações adversas podem ocorrer mais frequentemente
- em pacientes que recebam imunoglobulina humana normal pela primeira vez ou, em casos raros, quando o produto imunoglobulina humana normal é substituída ou quando se passou um longo intervalo desde a infusão anterior.
- em doentes com uma infecção não tratada ou inflamação crônica subjacente.

Hipersensibilidade
Reações de hipersensibilidade são raras.

A anafilaxia pode se desenvolver em pacientes
• com IgA indetectável que têm anticorpos anti-IgA
• que tiveram tratamento prévio com imunoglobulina humana normal

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

Tromboembolismo
Há evidências clínicas de associação entre a administração de imunoglobulina humana e eventos tromboembólicos, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (incluindo derrame), embolia pulmonar e trombose venosa profunda, que parecem estar associados a um aumento relativo da viscosidade sanguínea através do alto influxo de imunoglobulina em pacientes sob risco. Deve-se ter cautela na prescrição e infusão de

imunoglobulina humana em pacientes obesos e em pacientes com pré-existência de fatores de risco para eventos trombóticos (como idade avançada, hipertensão, diabetes mellitus e histórico de doença vascular ou episódios trombóticos, pacientes com distúrbios trombofílicos adquiridos ou herdados, pacientes em longo período de imobilização, pacientes com hipovolemia grave, pacientes com doenças que aumentam a viscosidade sanguínea). Em pacientes com risco de reações adversas tromboembólicas, a imunoglobulina humana deve ser administrada com a mínima taxa de infusão e dosagem possíveis.

Insuficiência renal aguda

Casos de insuficiência renal aguda foram relatados em pacientes tratados com terapia de imunoglobulina humana. Na maioria dos casos, os fatores de riscos foram identificados, tais como insuficiência renal pré-existente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes ou idade acima de 65 anos.

Parâmetros renais devem ser avaliados antes da infusão de IVIg, especialmente em pacientes avaliados a terem um potencial risco aumentado para desenvolverem insuficiência renal e novamente em intervalos apropriados. Em pacientes com risco de insuficiência renal aguda, os medicamentos contendo IVIg devem ser administrados com a taxa mínima de infusão e a dose praticável.

Em caso de insuficiência renal, a descontinuação da administração da imunoglobulina humana deve ser considerada.

Os relatos de disfunção renal e insuficiência renal aguda foram associados ao uso de muitas formulações de imunoglobulina humana contendo vários tipos de excipiente, como a sacarose, glicose e maltose; porém aqueles contendo sacarose como estabilizante foram responsáveis por uma parcela muito elevada do total. Em pacientes de risco, deve ser considerado o uso de produtos de imunoglobulina humana que não contenham estes excipientes. Intratect® não contém sacarose, maltose ou glicose.

Síndrome da meningite asséptica (SMA)

A síndrome da meningite asséptica foi relatada ocorrendo em associação ao tratamento com imunoglobulina humana.

A síndrome geralmente começa dentro de algumas horas a 2 dias após o tratamento com imunoglobulina humana. Análise do líquido cefalorraquidiano frequentemente mostram-se alterados com pleocitose até vários milhares de células por mm^3, predominantemente da série granulocítica, e os níveis elevados de proteína de até várias centenas de mg/dL.

A SMA pode ocorrer mais frequentemente em associação a altas doses (2 g/kg) durante um tratamento com imunoglobulina humana.

Pacientes exibindo tais sinais e sintomas devem receber um exame neurológico completo, incluindo estudos no LCR, para descartar outras causas de meningite.

A descontinuação do tratamento com imunoglobulina humana resultou em remissão da SMA dentro de alguns dias, sem sequelas.

Anemia hemolítica
Imunoglobulinas humanas podem conter anticorpos de grupo sanguíneo, que podem atuar como hemolisinas e induzir revestimento *in vivo* dos glóbulos vermelhos com imunoglobulinas, provocando uma reação positiva direta de antiglobulina (teste de Coombs) e, raramente, hemólise. Anemia hemolítica pode se desenvolver subsequente à terapia com imunoglobulina humana devido ao aumento do sequestro das células sanguíneas vermelhas. Os pacientes que receberam imunoglobulina humana devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas clínicos de hemólise (vide "Reações adversas").

Neutropenia / Leucopenia
Foi notificada uma diminuição transitória da contagem de neutrófilos e / ou episódios de neutropenia, por vezes graves, após o tratamento com IVIs. Isso geralmente ocorre dentro de horas ou dias após a administração do IVG e se resolve espontaneamente dentro de 7 a 14 dias.

Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI)
Em pacientes que receberam IVIg, houve alguns relatos de edema pulmonar não cardiogênico agudo [Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI). A TRALI é caracterizada por hipóxia grave, dispneia, taquipneia, cianose, febre e hipotensão. Os sintomas de TRALI geralmente se desenvolvem durante ou dentro de 6 horas de uma transfusão, muitas vezes dentro de 1-2 horas. Portanto, os receptores de IVIg devem ser monitorados e as infusões de IVIgs devem ser imediatamente interrompidas no caso de reações adversas. A TRALI é uma potencial condição de ameaça a vida o qual requer gerenciamento imediato pela unidade de terapia intensiva.

Interferência com testes sorológicos
Após a administração de imunoglobulina, o aumento transitório de vários anticorpos transferidos passivamente no sangue do paciente pode resultar em resultados falsos positivos nos testes sorológicos.
A transmissão passiva de anticorpos contra antígenos eritrocitários, por exemplo, A, B, D, pode interferir com alguns testes sorológicos para anticorpos eritrocitários, por exemplo, o teste de antiglobulina direto (TAD, teste de Coombs direto).

Agentes transmissíveis
As medidas padrão para prevenir infecção resultante do uso de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano incluem a seleção de doadores, triagem individual dos doadores e agrupamento de plasma para marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/remoção de vírus. Apesar disso, quando medicamentos preparados a partir do sangue ou plasma humano são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser

totalmente excluída. Isto também se aplica a qualquer tipo de infecção viral emergente ou qualquer outro patógeno.
As medidas tomadas são consideradas efetivas para vírus envelopado como para o da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV). As medidas tomadas podem ter valor limitado contra vírus não envelopado como o vírus da hepatite A e parvovírus B19.
A experiência clínica tem demonstrado que até o momento não foi demonstrada a transmissão de hepatite A ou de parvovírus B19 com imunoglobulinas e é provável que a presença de anticorpos nas preparações venha a contribuir de forma importante para a segurança viral.
Recomenda-se fortemente que a cada vez que Intratect® for administrado ao paciente, o nome e o número do lote do produto sejam registrados a fim de manter uma ligação entre o paciente e o lote do produto.

População pediátrica
As precauções e advertências em relação ao uso mencionado para adultos devem também ser consideradas para a população pediátrica.

Fertilidade, gravidez e lactação
- Gravidez
A segurança deste medicamento para o uso durante a gravidez ainda não foi estabelecida em estudos clínicos controlados e, portanto, apenas deve ser administrado durante a gravidez e lactação com cautela.
As imunoglobulinas humanas mostraram-se capazes de atravessar a placenta, em particular de forma aumentada durante o terceiro trimestre gestacional.
A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não existem efeitos nocivos durante a gravidez, no feto ou no recém-nascido.
Categoria de risco na gravidez: C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Lactação
As imunoglobulinas são excretadas no leite materno. Nenhum efeito negativo nos recém-nascidos/ lactentes amamentados é esperado.

- Fertilidade
A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são esperados efeitos nocivos na fertilidade.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
O Intratect® tem uma influência menor na habilidade de dirigir e operar máquinas.

Os pacientes que apresentarem reações adversas durante o tratamento devem esperá-las passar para dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vacinas de vírus atenuados vivos:

A administração de imunoglobulinas pode diminuir, por um período de pelo menos 6 semanas a até 3 meses, a eficácia de vacinas de vírus vivos atenuados como sarampo, rubéola, caxumba e varicela. Após a administração destes medicamentos, um intervalo de 3 meses deve decorrer antes da vacinação com vacinas de vírus vivos atenuados. No caso de sarampo, a diminuição pode persistir por até 1 ano. Assim, os pacientes que receberam a vacina contra o sarampo devem ter seu nível de anticorpos verificado.

População pediátrica:

Espera-se que as mesmas interações mencionadas para os adultos possam também ocorrer na população pediátrica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar à temperatura de até 25°C, protegido da luz. Não congelar.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.
A solução deve ser administrada logo após a abertura do frasco.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamentos com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Características físicas e organolépticas
A solução é límpida a levemente opalescente e incolor a amarela pálida.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A terapia de reposição deve ser iniciada e monitorada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de imunodeficiências.

Posologia

A dose e o regime de dosagem dependem da indicação.
A dose pode ser calculada individualmente para cada paciente, dependendo da resposta clínica. A dose com base no peso corporal pode exigir ajustes em pacientes com baixo peso ou com sobrepeso.

Os seguintes esquemas de dosagem são dados como um guia.

Terapia de reposição em síndromes de imunodeficiências primárias
O regime de dosagem deve atingir um nível mínimo de IgG (medido antes da infusão seguinte) de pelo menos 6 g/L ou dentro da faixa de referência normal para população desta idade. Três a seis meses são necessários após o início da terapia para que ocorra o equilíbrio (*steady-state* dos níveis de IgG). A dose inicial recomendada é de 0,4 - 0,8 g/kg administrada uma vez, seguido por pelo menos 0,2 g/kg administrada a cada três ou quatro semanas.
A dose necessária para atingir um nível mínimo de IgG de 6 g/L é da ordem de 0,2 - 0,8 g/kg/mês. O intervalo entre as doses, quando o estado de equilíbrio é alcançado, pode variar de 3 - 4 semanas.
Os níveis mínimos de IgG devem ser medidos e avaliados em conjunto com a incidência da infecção. Para reduzir a taxa de infecções bacterianas, poderá ser necessário aumentar a dosagem e apontar níveis mínimos mais elevados.

Imunodeficiências Secundárias:
A dose recomendada é de 0,2 - 0,4 g/kg a cada três a quatro semanas.
Os níveis mínimos de IgG devem ser medidos e avaliados em conjunto com a incidência de infecção. A dose deve ser ajustada conforme necessário para obter proteção ideal contra infecções; o aumento pode ser necessário em pacientes com infecção persistente; uma redução da dose pode ser considerada quando o paciente permanece livre de infecção.

Trombocitopenia imune primária
Existem dois esquemas de tratamentos alternativos:
- 0,8 - 1 g/kg no primeiro dia, esta dose pode ser repetida uma vez dentro de 3 dias
- 0,4 g/kg por dia por dois a cinco dias.
O tratamento pode ser repetido em caso de recidiva.

Síndrome de Guillain-Barré
0,4 g/kg/dia por 5 dias (possível repetição da dosagem em caso de recidiva).

Doença de Kawasaki:
2 g/kg de peso corporal devem ser administrados em dose única. Os pacientes devem receber tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico.

As recomendações de dosagens estão resumidas na tabela a seguir:

Indicação	**Dosagem**	**Frequência de Infusões**
Terapia de reposição		
Síndromes de imunodeficiência primária	- dose inicial: 0,4 – 0,8 g/kg	A cada 3 – 4 semanas

	- dose de manutenção: 0,2 – 0,8 g/kg	
Imunodeficiências secundárias	0,2 – 0,4 g/kg	A cada 3 – 4 semanas
Imunomodulação:		
Trombocitopenia imune primária	0,8 – 1 g/kg ou 0,4 g/kg/dia	No 1º dia, podendo ser repetida dentro de 3 dias Por 2 – 5 dias
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/dia	Por 5 dias
Doença de Kawasaki	2 g/kg	Em dose única, em associação ao ácido acetilsalicílico

População pediátrica
A posologia em crianças e adolescentes (0-18 anos) não é diferente da dos adultos uma vez que a posologia para cada indicação é dada pelo peso corporal e ajustada à evolução clínica das condições acima mencionadas.

Insuficiência hepática
Não há evidências disponíveis para exigir um ajuste de dose.

Insuficiência renal
Ausência de ajuste posológico, a menos que clinicamente necessário.

Idoso
Ausência de ajuste posológico, a menos que clinicamente necessário.

Modo de usar
Para uso intravenoso.
Intratect® deve ser administrado por via intravenosa, a uma taxa inicial de não mais do que 1,4 mL/kg/h por 30 minutos. Vide “Advertências e precauções”. No caso de reações adversas, ou a taxa de administração deverá ser reduzida ou a infusão interrompida.
Se bem tolerado, a taxa de administração pode ser aumentada gradualmente, até um valor máximo de 1,9 mL/kg/h.

Incompatibilidades
Na ausência de estudo de incompatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Precauções de descarte e manuseio
O produto deve ser aquecido até temperatura ambiente ou corporal antes do uso.
A solução deve estar límpida ou levemente opalescente e incolor ou amarela pálida. Soluções turvas ou com depósitos não devem ser usadas.
Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com os requisitos locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança
Reações adversas causadas por imunoglobulinas humanas normais (em frequência decrescente):

- Calafrios, dor de cabeça, tontura, febre, vômitos, reações alérgicas, náusea, artralgia, pressão arterial baixa e dor lombar moderada.
- Reações hemolíticas reversíveis; especialmente nos pacientes com grupos sanguíneos A, B e AB e (raramente) anemia hemolítica que requer transfusão.
- (Raramente) uma queda súbita da pressão arterial e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando o paciente não tem hipersensibilidade à administração anterior.
- (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 das veias profundas.
- Casos de meningite asséptica reversível.
- Casos de aumento do nível de creatinina sérica e / ou ocorrência de insuficiência renal aguda.
- Casos de Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão (TRALI).

Para informações de segurança com respeito a agentes transmissíveis, vide “Advertências e Precauções”.

Lista tabelada de reações adversas

Reações adversas suspeitas ao medicamento notificadas em estudos clínicos completos
Três estudos clínicos foram realizados com Intratect® 50 g/L: dois em pacientes com imunodeficiências primárias (PID) e um em pacientes com trombocitopenia imune primária. Nos dois estudos de imunodeficiências primárias um total de 68 pacientes foram tratados com Intratect® 50 g/L e avaliados quanto à segurança. O período de tratamento foi de 6 e 12 meses respectivamente. O estudo de trombocitopenia imune primária foi realizado com 24 pacientes.

Estes 92 pacientes receberam um total de 830 infusões de Intratect®, onde um total de 51 reações adversas ao medicamento foram relatadas.
Foi realizado um estudo clínico com Intratect® 100 g/L em pacientes com PID. Trinta pacientes foram tratados com Intratect® 100 g/L ao longo de 3 a 6 meses e avaliados quanto à segurança. Estes 30 pacientes receberam um total de 165 infusões de Intratect® 100 g/L, dos quais um total de 19 infusões (11,5%) foram associadas a reações adversas ao medicamento.
A maioria dessas reações adversas ao medicamento foi leve a moderada e autolimitada. Nenhuma reação adversa ao medicamento grave foi observada durante os estudos.
A tabela apresentada a seguir está de acordo com a classificação de sistemas de órgãos MedDRA.
As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Frequência das reações adversas ao medicamento em estudos clínicos com Intratect® 50 g/L, indicações imunodeficiências primárias e trombocitopenia imune primária (frequências são calculadas por infusões administradas (n = 830) e pacientes tratados (n = 92), respectivamente).

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	**Reações adversas**	**Frequência** Com base nas infusões (n = 830)	**Frequência** Com base nos pacientes tratados (n = 92)
Distúrbios dos sistema sanguíneo e linfático	Hemólise (leve)	Incomum	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça Disgeusia	Comum Incomum	Muito comum Comum
Distúrbios vasculares	Hipertensão, tromboflebite superficial	Incomum	Comum
Distúrbios gastrintestinais	Náusea, vômito, dor abdominal	Incomum	Comum
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Rash papular	Incomum	Comum
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Pirexia Calafrio, sensação de calor	Comum Incomum	Muito comum Comum

Laboratoriais	Temperatura corporal aumentada, teste de Coombs (indireto e direto) positivo	Incomum	Comum

Frequência das reações adversas ao medicamento em estudo clínico com Intratect® 100 g/L, indicação imunodeficiência primária (frequências são calculadas por infusões administradas (n = 165 e pacientes tratados (n = 30), respectivamente).

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	**Reações adversas**	**Frequência Com base nas infusões (n = 165)**	**Frequência Com base nos pacientes tratados (n = 30)**
Distúrbios do sistema imunológico	Reação relacionada à infusão Hipersensibilidade	Comum Incomum	Comum Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça Distúrbios sensoriais	Comum Incomum	Comum Comum
Distúrbios cardíacos	Palpitação	Comum	Comum
Distúrbios vasculares	Hiperemia, hipertensão	Incomum	Comum
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia, dor abdominal	Incomum	Comum
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Dor na pele, rash	Incomum	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia, dor nas costas, dor nos ossos Mialgia	Comum Incomum	Comum Comum
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Desconforto Fadiga, calafrio, hipotermia	Comum Incomum	Muito comum Incomum

Detalhes de outras reações adversas relatadas espontaneamente:
Frequência: desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Doenças cardíacas: angina pectoris
Perturbações gerais e condições no local de administração: rigidez
Desordens do sistema imune: choque anafilático e reações alérgicas
Investigações: diminuição da pressão arterial

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: dor nas costas
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: dispneia
Doenças vasculares: choque
Doenças do sangue e do sistema linfático: leucopenia

Descrição das reações adversas selecionadas
As reações adversas notificadas para Intratect® estão dentro do perfil esperado para imunoglobulinas humanas normais.

População pediátrica
As frequência, tipo e gravidade das reações adversas na população pediátrica devem ser as mesmas que em adultos.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - Vigimed, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE
A superdose pode levar ao aumento do volume do fluido e hiperviscosidade, particularmente em pacientes de risco, incluindo os pacientes idosos ou pacientes com insuficiência cardíaca ou renal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800-7226001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
Reg-MS: 1.0914.0020
Farmacêutica Responsável: Natália R. de Almeida Pereira
CRF-SP 70657

Fabricado por:
Biotest AG
D-63303 Dreieich
Alemanha

Importado e distribuído por:
Biotest Farmacêutica Ltda.
Rua José Ramos Guimarães, 49A

Bom Jesus dos Perdões – SP
CNPJ 33.348.731/0001-81

SAC 0800 7820275

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Biotest

From Nature for Life

Histórico de alterações do texto de bula

Dados da submissão eletrônica			**Dados da petição/notificação que altera a bula**			**Dados das alterações de bulas**			
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
N/A	N/A	N/A	09/04/2012	0296254/12-3	10370 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento Individual	28/03/2016	Versão inicial	VP/ VPS	20ML 50ML 100ML 200ML
22/12/2016	2634023/16-2	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial	VP/VPS	20ML 50ML 100ML 200ML
-	-	-	17/02/2017	0270636/17-9	1513 – Alteração nos cuidados de conservação	27/11/2017	Item 7 VPS e Item 5 VP	VP/VPS	20ML 50ML 100ML 200ML
04/04/2017	0538687/17-0	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	N/A	Item 9 VPS e Item 8 VP	VP/VPS	20ML 50ML 100ML 200ML

18/01/2018	0043939/18-8	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação da DCB	VP/VPS	20ML 50ML 100ML 200ML
19/03/2020	0829316/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação da DCB	VP/VPS	20ML 50ML 100ML 200ML
N/A	N/A	N/A	28/06/2019	0571710/19-8	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula	17/04/2020	Indicação, Posologia e modo de usar, Reações adversas	VP/VPS	20ML 50ML 100ML 200ML