

INTRATECT®

Biotest Farmacêutica Ltda

**Solução injetável
100g/L**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

INTRATECT®

imunoglobulina G (10%)

APRESENTAÇÕES

Solução para infusão – 100g/L.

Embalagens contendo um frasco-ampola com 10mL (1g), 50mL (5g), 100mL (10g) ou 200mL (20g).

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO e PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

1mL da solução para infusão contém 100mg 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 1.800 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 941¹, Intratect® 5% foi administrado em 17 pacientes com PID por infusão intravenosa de cerca de 400mg/kg de peso corporal (8mL/kg) no intervalo de 3 a 4 semanas ao longo de um período de 6 meses. Os 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 $4,0 \pm 3,6$ infecções por paciente por ano sob tratamento com Intratect® 5% foi levemente superior à taxa calculada para os 6 meses anteriores ao estudo ($2,5 \pm 3,2$ 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 ($4,5 \pm 5,3$ 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 957² um total de 51 pacientes com PID estavam sob terapia de infusão com Intratect® 5% 0,4-0,8g/kg de peso corporal durante 12 meses em intervalos de dose de 4 semanas ($n = 48$) ou 3 semanas ($n = 3$). Os 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 que estavam sob 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 $0,02 \pm 0,14$ (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).

Já o Estudo 981³, um estudo aberto, prospectivo, não-controlado, multicêntrico foi realizado para investigar a farmacocinética e segurança (Parte A) do Intratect® 10% e a tolerabilidade e segurança das crescentes taxas de infusão (Parte B) em pacientes com Imunodeficiência primária. Na Parte A, a taxa de infusão de Intratect® 10% foi aumentada de 0,3 a 1,4 e então para 2,0 mL/kg/h para cada infusão em cada paciente

individual, a um intervalo inicial de 30 minutos. As taxas de infusão na parte A provaram ser seguras e bem toleradas. Dos 25 pacientes tratados na parte B, a maioria, 16 (64,0%), tiveram taxas máximas toleradas de infusões individuais de 6,0 ou 8,0 mL/kg/h na sua quarta infusão (arredondamento para o número inteiro mais próximo). Apenas 4 pacientes (16%) apresentaram taxas máximas toleradas de infusões individuais de <4,0 mL/kg/h na sua quarta infusão. No geral, o perfil de segurança do Intratect® 10% foi consistente com o das demais IVIg.

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, foi investigada⁴a eficácia de IVIg versus placebo sobre a taxa de infecção e evidências foram obtidas mostrando que infecções bacterianas em pacientes com LLC podem ser prevenidas com terapia de IVIg, sem efeito sobre a incidência de complicações virais e fúngicas. Há um consenso geral de que os pacientes com LLC com 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 (0,5g/kg de peso corporal a cada 4 semanas)⁵.

(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 as infecções recorrentes causadas por *Streptococcus pneumoniae*. De acordo com os resultados de vários estudos clínicos bem controlados⁶, 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 mais lenta 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 ineficaz⁷.

(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, devem ser realizados ajustes continuamente 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 Fc γ e a citotoxicidade celular mediada por anticorpos. A inibição de receptores Fc γ 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 ativado 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 942⁸ Intratect[®] 5% foi administrado por via intravenosa em 24 pacientes com PTI 1g/kg de peso corporal por dia durante 2 dias ou 0,4g/kg de peso corporal por dia, durante 5 dias consecutivos (dose total de 2g/kg de peso corporal por curso de tratamento).

O parâmetro de eficácia primária foi a resposta de plaquetas. Foi considerada resposta positiva ao tratamento quando os pacientes apresentaram o aumento na contagem de plaquetas 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 que correspondeu ao tratamento foi de 245 ± 137 /nL. O tempo médio total para 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 pacientes.

Síndrome de Guillain Barré

Foram realizados dois estudos clínicos^{9,10} de larga escala em pacientes com Síndrome de Guillain Barré comparando a troca de plasma (PE) e terapia com IVIg.

No estudo holandês¹⁰ 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 randomizado⁹, 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 andar, 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 funcionais¹¹.

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. O ácido acetilsalicílico (AAS) em combinação com altas doses de IVIg é a atual terapia padrão-ouro¹². 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.*¹³ 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. Estudo 981. An open, prospective trial investigating pharmacokinetics and safety (Part A) of the human normal immunoglobulin for intravenous infusion (IVIg) BT090 and tolerability and safety of escalating infusion rates (Part B) in patients with primary immunodeficiency disease (PID).
4. Besa EC. Recent advances in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: Defining the role of intravenous immunoglobulin. *Semin Hematol* 1992; 29 (Supl 2):14-23.
5. Chapel HM et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. *Lancet* 1994; 343:1059-63.
6. 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.
7. 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.
8. 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).
9. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; 349:225-230.
10. 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.
11. Hughes RAC and the GBS Steroid Trial Group. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in GBS; *Lancet* 1992, 341:586-590.
12. Leung DYM et al. The immunopathogenesis and management of Kawasaki syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 1998; 41:1538-1547.
13. 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 registrados.

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 (0,3 mL/kg/h correspondendo a 0,005mL/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 um longo intervalo de tempo desde a última infusão, devem ser monitorados 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 no mínimo 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. Os resultados da análise do líquido cefalorraquidiano frequentemente mostram-se alterados com pleocitose até vários milhares de células por mm³, 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 (2g/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. A 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 aos 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 à vida a 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 o 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 6g/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 - 0,8g/kg de peso corporal, administrada uma vez, seguido por pelo menos 2mL /kg de peso corporal, administrada a cada três ou quatro semanas.

A dose necessária para atingir um nível mínimo de IgG de 6g/L é da ordem de 0,2 - 0,8g/kg de peso corporal/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 com o intuito de ajuste de dose e do intervalo entre as dosagens. 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 - 0,4g/kg de peso corporal 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:

Existem dois cronogramas de tratamento:

- 0,8 - 1g/kg de peso corporal, no primeiro dia, esta dose pode ser repetida uma vez dentro de 3 dias

- 0,4g/kg de peso corporal, por dia por –dois a cinco dias.

O tratamento pode ser repetido em caso de recidiva.

Síndrome de Guillain-Barré

0,4g/kg de peso corporal/dia por 5 dias (possível repetição da dosagem em caso de recidiva).

Doença de Kawasaki:

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

Uso intravenoso.

Intratect® deve ser administrado por via intravenosa, com uma taxa inicial de não mais do que 0,3mL/kg/h por 30 minutos, essa taxa não deve ser excedida. 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 1,9mL/kg/h, até o fim da infusão.

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. Utilizar o produto imediatamente após a abertura do frasco, qualquer solução remanescente deve ser descartada de acordo com a legislação local.

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, trombozes 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® 50g/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® 50g/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® 100g/L em pacientes com PID. Trinta pacientes foram tratados com Intratect® 100g/L ao longo de 3 a 6 meses e avaliados quanto à segurança. Estes 30 pacientes receberam um total de 165 infusões de Intratect® 100g/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 grave ao medicamento 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 ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ 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® 50g/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® 100g/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	Comum
		Incomum	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 frequências, 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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 01/06/2022

SAC 0800 7820275

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS



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	26/08/2016	2224651/16-7	1533 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de nova concentração	27/11/2017	Versão inicial	VP/ VPS	10ML 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	10ML 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	10ML 50ML 100ML 200ML
N/A	N/A	N/A	-	-	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula	-	Modo de usar, Precauções para uso	VP/VPS	10ML 50ML 100ML 200ML
24/06/2022	4337676228	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/10/2020	3445840/20-9	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	01/06/2022	Reações Adversas, Dizeres Legais	VPS	20ML 50ML 100ML 200ML

		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Posologia Modo de usar (correção textual)	VP/VPS	20ML 50ML 100ML 200ML
--	--	---	-----	-----	-----	-----	--	--------	--------------------------------