

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

KIOVIG 100 mg/ml, solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Imunoglobulina humana normal (IVIg)

Um ml contém:

Imunoglobulina humana normal ..... 100 mg  
(pureza de pelo menos 98% IgG)

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém: 1 g de imunoglobulina humana normal  
Cada frasco para injetáveis de 25 ml contém: 2,5 g de imunoglobulina humana normal  
Cada frasco para injetáveis de 50 ml contém: 5 g de imunoglobulina humana normal  
Cada frasco para injetáveis de 100 ml contém: 10 g de imunoglobulina humana normal  
Cada frasco para injetáveis de 200 ml contém: 20 g de imunoglobulina humana normal  
Cada frasco para injetáveis de 300 ml contém: 30 g de imunoglobulina humana normal

Distribuição das subclasses de IgG (valores aprox.):

$\text{IgG}_1 \geq 56,9\%$

$\text{IgG}_2 \geq 26,6\%$

$\text{IgG}_3 \geq 3,4\%$

$\text{IgG}_4 \geq 1,7\%$

O conteúdo máximo de IgA é de 140 microgramas/ml.

Produzida a partir do plasma de dadores humanos.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão

A solução é transparente ou ligeiramente opalescente e sem cor ou amarela clara.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Terapêutica de substituição em adultos, crianças e adolescentes (0-18 anos) em:

- Síndromes de imunodeficiência primária (SIP) com produção de anticorpos comprometida (ver secção 4.4).
- Síndromes de imunodeficiência secundária (SIS) em doentes que sofram de infeções graves ou recorrentes, tratamento antimicrobiano ineficaz e que tenham uma **deficiência de anticorpos específicos comprovada (DAEC)\*** ou nível sérico de IgG de  $<4$  g/l.

\* DAEC – falha em verificar um aumento de pelo menos 2 vezes na titulação de anticorpos IgG nas vacinas de antígenos de polissacarídeos e polipéptidos

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

- Trombocitopenia imune primária (TIP), em doentes com elevado risco de hemorragia ou antes de cirurgia para correção da contagem de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Doença de Kawasaki (em conjunto com 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 de imunodeficiências.

### Posologia

A dose e o regime de dosagem dependem da indicação.

Na terapêutica de substituição, a dosagem poderá ter que ser individualizada para cada doente dependendo da farmacocinética e da resposta clínica. A dose com base no peso corporal poderá necessitar de ajuste nos doentes com peso baixo ou elevado.

Os regimes de dosagem apresentados a seguir são fornecidos como orientação.

#### *Terapêutica de substituição em síndromes de imunodeficiência primária*

O regime de dosagem deve atingir um nível mínimo de IgG (medido antes da perfusão seguinte) de pelo menos 5 a 6 g/l. Para que ocorra uma situação de equilíbrio (níveis de IgG em estado de equilíbrio), são necessários três a seis meses após o início da terapêutica. A dose inicial recomendada é de 0,4 – 0,8 g/kg, seguida de pelo menos 0,2 g/kg a cada três ou quatro semanas.

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

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

#### *Imunodeficiências secundárias (conforme definido em 4.1)*

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

Devem ser medidos e avaliados os níveis mínimos de IgG em conjunto com a incidência da infeção. A dose deverá ser ajustada conforme necessário para alcançar proteção ótima contra infeções, pode ser necessário um aumento em doentes com infeção persistente; pode ser considerada uma diminuição da dose quando o doente continua sem infeções.

#### *Trombocitopenia imune primária (TIP)*

Existem dois esquemas de tratamento alternativos:

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

O tratamento pode ser repetido em caso de recidiva.

### *Síndrome de Guillain Barré*

0,4 g/kg/dia durante 5 dias (possível repetição de dose em caso de recidiva).

### *Doença de Kawasaki*

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

### *Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC)*

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

Doses de manutenção:

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

O efeito do tratamento deverá ser avaliado depois de cada ciclo; se não for observado qualquer efeito do tratamento após 6 meses, o tratamento deverá ser interrompido.

Se o tratamento for eficaz a longo prazo, o tratamento deverá ser sujeito ao parecer dos médicos, com base na resposta do doente e na resposta de manutenção. A posologia e os intervalos podem ter de ser adaptados, de acordo com o curso individual da doença.

### *Neuropatia motora multifocal (NMM)*

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

Dose de manutenção: 1 g/kg a cada 2 a 4 semanas ou 2 g/kg a cada 4 a 8 semanas ao longo de 2 – 5 dias.

O efeito do tratamento deverá ser avaliado depois de cada ciclo; se não for observado qualquer efeito do tratamento após 6 meses, o tratamento deverá ser interrompido.

Se o tratamento for eficaz a longo prazo, o tratamento deverá ser sujeito ao parecer dos médicos com base na resposta do doente e na resposta de manutenção. A posologia e os intervalos podem ter de ser adaptados, de acordo com o curso individual da doença.

As recomendações de dosagem estão resumidas no quadro seguinte:

<b>Indicação</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Frequência de injeções</b>
Terapêutica de substituição na imunodeficiência primária	dose inicial: 0,4 – 0,8 g/kg  dose de manutenção: 0,2 – 0,8 g/kg	a cada 3 – 4 semanas para obter um nível mínimo de IgG de pelo menos 5 – 6 g/l
Terapêutica de substituição na imunodeficiência secundária	0,2 – 0,4 g/kg	a cada 3 – 4 semanas para obter um nível mínimo de IgG de pelo menos 5 – 6 g/l
<u>Imunomodulação:</u>		
Trombocitopenia imune primária	0,8 – 1 g/kg  ou 0,4 g/kg/d	no primeiro dia, se possível repetida uma vez no espaço de 3 dias  durante 2 – 5 dias
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 dias

<b>Indicação</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Frequência de injeções</b>
Doença de Kawasaki	2 g/kg	uma dose, 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  a 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	administrados ao longo de 2 – 5 dias.  a cada 2 a 4 semanas  ou a cada 4 a 8 semanas ao longo de 2 – 5 dias

#### *População pediátrica*

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

#### *Compromisso hepático*

Não existe evidência disponível para exigir um ajuste da dose.

#### *Compromisso renal*

Sem ajuste da dose exceto quando clinicamente justificado, ver secção 4.4.

#### *Idosos*

Sem ajuste da dose exceto quando clinicamente justificado, ver secção 4.4.

#### Modo de administração

##### **Por via intravenosa**

A imunoglobulina humana normal deve ser administrada por via intravenosa a uma velocidade inicial de 0,5 ml/kg PC/h durante 30 minutos. Se bem tolerada (ver secção 4.4), a velocidade de administração poderá ser gradualmente aumentada até ao máximo de 6 ml/kg PC/h. A informação clínica obtida de um número limitado de doentes indica também que doentes IDP adultos podem tolerar velocidades de perfusão até 8 ml/kg PC/h. Precauções especiais de utilização, ver secção 4.4.

Se for necessária uma diluição anterior à perfusão, KIOVIG pode ser diluído com solução de glucose a 5% para uma concentração final de 50 mg/ml (5% imunoglobulina). Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Qualquer acontecimento adverso relacionado com a perfusão deve ser tratado diminuindo a velocidade de perfusão ou interrompendo a perfusão

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.  
Hipersensibilidade a imunoglobulinas humanas, especialmente em doentes que possuem anticorpos contra a IgA.

Doentes com deficiência de IgA seletiva que desenvolveram anticorpos à IgA, pois a administração de um produto contendo IgA pode resultar em anafilaxia.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Reação à perfusão

Determinadas reações adversas graves (p. ex. cefaleia, rubor, mialgia, pieira, taquicardia, dor lombar, náuseas e hipotensão) podem estar relacionadas com a velocidade de perfusão. A velocidade de perfusão apresentada na secção 4.2 deve ser rigorosamente respeitada. Os doentes devem ser atentamente monitorizados e cuidadosamente observados quanto a quaisquer sintomas durante todo o período de perfusão.

Algumas reações adversas podem ocorrer com maior frequência

- no caso de uma elevada velocidade de perfusão
- em doentes que estão a receber imunoglobulina humana normal pela primeira vez ou, em casos raros, quando o medicamento de imunoglobulina humana normal é trocado ou após um longo intervalo de tempo desde a perfusão anterior.
- em doentes com uma infeção não tratada ou inflamação crónica subjacente.

#### Precauções de utilização

As complicações potenciais podem geralmente ser evitadas, garantindo que os doentes:

- não são sensíveis à imunoglobulina humana normal, iniciando a perfusão do medicamento lentamente (0,5 ml/kg PC/h);
- são cuidadosamente monitorizados quanto a quaisquer sintomas durante todo o período de transfusão. Em especial, os doentes que nunca receberam imunoglobulina humana normal, os doentes que estavam a receber um medicamento de IVIg alternativo ou quando existiu um período de tempo prolongado desde a última perfusão, devem ser monitorizados no hospital durante a primeira perfusão e durante a primeira hora após a primeira perfusão, de forma a detetar 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 IVIg requer:

- hidratação adequada antes do início da perfusão de IVIg
- monitorização da produção de urina
- monitorização dos níveis séricos de creatinina
- monitorização de sinais e sintomas de trombose
- avaliação da viscosidade do sangue em doentes com risco de hiperviscosidade
- evitar a utilização concomitante de diuréticos de ansa (ver 4.5)

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

Se para doentes com diabetes mellitus, for necessário diluir KIOVIG para concentrações mais baixas, a utilização da solução de glucose a 5% para a diluição deve ser reconsiderada.

#### Hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade são raras.

A anafilaxia pode desenvolver-se em doentes

- com IgA indetetável que tenham anticorpos anti-IgA
- que tenham tolerado tratamento anterior com imunoglobulina normal humana

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

### Tromboembolia

Existe evidência clínica de uma associação entre a administração de IVIg e ocorrências tromboembólicas tais como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (incluindo apoplexia), embolia pulmonar e trombose venosa profunda, que se supõe relacionada a um aumento relativo da viscosidade sanguínea provocada pela grande quantidade de imunoglobulina administrada em doentes de risco. Deve-se ter prudência ao prescrever e administrar IVIg a doentes obesos e a doentes com fatores de risco preexistentes para ocorrências trombóticas (como antecedentes de aterosclerose, vários fatores de risco cardiovascular, idade avançada, débito cardíaco comprometido, hipertensão, utilização de estrogênios, diabetes mellitus e um histórico de doença vascular ou episódios trombóticos, doentes com distúrbios trombofílicos adquiridos ou inatos, afeção hipercoagulável, doentes com períodos prolongados de imobilização, doentes com hipovolemia grave, doentes com patologias que aumentem a viscosidade do sangue, doentes com cateteres vasculares internos e doentes com perfusão rápida e de doses elevadas).

A hiperproteinemia, o aumento da viscosidade sérica e a subsequente pseudohiponatremia relativa podem ocorrer em doentes a receber terapêutica com IVIg. Tal deve ser tido em consideração pelos médicos, uma vez que a introdução ao tratamento da hiponatremia verdadeira (isto é, diminuição de água livre) nestes doentes pode levar a um aumento da viscosidade sérica e possível predisposição para acontecimentos tromboembólicos.

Para doentes em risco de reações adversas tromboembólicas, a administração de IVIg deve ser feita na mais baixa taxa de perfusão e dose possíveis.

### Insuficiência renal aguda

Foram notificados casos de insuficiência renal aguda em doentes submetidos a terapêutica com IVIg. Estas reações incluem insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal e nefrose osmótica. Na maioria dos casos, foram identificados fatores de risco como insuficiência renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, excesso de peso, utilização concomitante de medicamentos potencialmente nefrotóxicos, idade acima dos 65 anos, sepsia, hiperviscosidade ou paraproteinemia.

Os parâmetros renais deverão ser avaliados antes da perfusão de IVIg, especialmente em doentes que se considerem ter um maior potencial de risco de desenvolvimento de insuficiência renal aguda e, novamente, em intervalos adequados. Em doentes em risco de insuficiência renal aguda, os produtos de IVIg deverão ser administrados numa taxa de perfusão mínima e dose praticáveis. Em caso de insuficiência renal, deverá ser considerada descontinuação de IVIg.

Estes casos de disfunção renal e de insuficiência renal aguda foram associados à utilização de muitos dos medicamentos IVIg comercializados contendo vários excipientes como sacarose, glucose e maltose e aqueles contendo sacarose como estabilizador responderam por uma parte significativa do número total. Nos doentes de risco, pode ser considerada a utilização de medicamentos IVIg que não contêm estes excipientes. KIOVIG não contém sacarose, maltose nem glucose.

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

Em doentes a receberem IVIg, houve notificações de edema pulmonar não-cardiogénico agudo (lesão traumática pulmonar aguda relacionada com transfusão (TRALI) em doentes que administraram IVIg (incluindo KIOVIG). A TRALI é caracterizada por hipóxia grave, dispneia, taquipneia, cianose, febre e hipotensão. Os sintomas de TRALI desenvolvem-se normalmente durante ou nas 6 horas após uma transfusão, frequentemente no período de 1-2 horas. Logo, os recetores de IVIg devem ser

monitorizados e a perfusão de IVIg deve ser imediatamente interrompida em caso de reações pulmonares adversas. A TRALI é uma condição com possível risco de vida que exige tratamento imediato numa unidade de cuidados intensivos.

#### Síndrome de meningite assética (AMS)

Foi notificado um episódio de síndrome de meningite assética que ocorreu em associação com o tratamento com IVIg. A síndrome surge, normalmente, entre as primeiras horas e os dois dias que se seguem ao tratamento com IVIg. Os estudos do líquido cefalorraquidiano são frequentemente positivos com uma pleocitose até vários milhares de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente da série granulocítica e dos elevados níveis de proteínas até várias centenas mg/dl. A AMS pode ocorrer mais frequentemente quando associada com doses elevadas (2g/kg) do tratamento com IVIg.

Os doentes que apresentem estes sinais e sintomas deverão ser submetidos a um exame neurológico completo, incluindo estudos de LCR, para descartar outras causas de meningite.

A descontinuação do tratamento com IVIg resultou na remissão de AMD em vários dias sem sequelas.

Não foi observada uma correlação clara entre a AMS e doses mais elevadas nos dados pós-comercialização de KIOVIG. Foram observadas maiores incidências de AMS em mulheres.

#### Anemia hemolítica

Os fármacos de IVIg podem conter anticorpos de grupo sanguíneo passíveis de atuar como hemolisinas, levando ao revestimento in vivo dos eritrócitos com imunoglobulina, o que irá provocar uma reação positiva de antiglobulina direta (teste de Coombs) e, raramente, de hemólise. A seguir ao tratamento com IVIg é possível desenvolver anemia hemolítica, devido ao aumento da sequestração de eritrócitos (GV). Os recetores de IVIg devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas clínicos de hemólise. (Ver secção 4.8.)

#### Neutropenia/Leucopenia

Uma diminuição passageira na contagem de neutrófilos e/ou episódios de neutropenia, por vezes grave, foram notificados após o tratamento com IVIg. Isto ocorre normalmente no período de horas ou dias após a administração de IVIg e resolve-se espontaneamente no período de 7 a 14 dias.

#### Interferência com testes serológicos

Depois da perfusão de imunoglobulina, o aumento transitório de diversos anticorpos transferidos passivamente no sangue dos doentes pode resultar em resultados falsos positivos nos testes serológicos.

A transmissão passiva de anticorpos a antígenos de eritrócitos, por exemplo antígenos A, B, D, pode interferir com alguns testes serológicos de anticorpos de glóbulos vermelhos, por exemplo o teste antiglobulina direto (TAD, teste de Coombs direto).

A administração de KIOVIG pode resultar em leituras falsas positivas em ensaios que dependem da deteção de beta-D-glucanos para o diagnóstico de infeções fúngicas. Esta situação pode persistir durante as semanas após a perfusão do medicamento.

#### Agentes transmissíveis

KIOVIG é elaborado a partir de plasma humano. As medidas standard para a prevenção de infeções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de plasma incluem a seleção de doadores, a triagem das doações individuais e dos pools de plasma quanto a marcadores específicos de infeção e a inclusão de etapas de fabrico eficientes na inativação/remoção de vírus. Apesar disto, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos, a possibilidade de



transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogénicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus com envelope tais como HIV, HBV e HCV, e para os vírus sem envelope HAV e o Parvovírus B19.

Existem evidências tranquilizadoras relativamente à ausência de transmissão do vírus da hepatite A ou do parvovírus B19 com as imunoglobulinas, admitindo – se também que o conteúdo em anticorpos traz uma importante contribuição para a segurança quanto a vírus.

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

#### População pediátrica

Não existem riscos pediátricos específicos relativamente a qualquer um dos acontecimentos adversos acima indicados. Os doentes pediátricos podem ser mais suscetíveis a uma sobrecarga de volume (ver secção 4.9).

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

#### Vacinas de vírus vivos atenuados

A administração de imunoglobulina pode diminuir, por um período mínimo de 6 semanas e de até 3 meses, a eficácia de vacinas de vírus vivos atenuados como as do sarampo, rubéola, parotidite e varicela. Depois da administração deste medicamento, deve decorrer um intervalo de 3 meses antes da vacinação com vacinas de vírus vivos atenuados. No caso do sarampo, a diminuição pode persistir por até 1 ano. Assim sendo, os doentes que recebem vacinas contra o sarampo devem ter o seu nível de anticorpos testado.

A diluição de KIOVIG com solução de glucose a 5% pode resultar num aumento dos níveis da glucose no sangue.

#### Diuréticos de ansa

Evitar a utilização concomitante de diuréticos de ansa.

#### População pediátrica

As interações indicadas aplicam-se a adultos e crianças.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

A segurança deste medicamento para utilização em mulheres grávidas não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados e deve portanto ser administrado unicamente com prudência a grávidas e mães em aleitamento. Os fármacos IVIg mostraram transpor a placenta, sendo este processo mais fácil durante o terceiro trimestre. A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são de se esperar efeitos nefastos na gravidez, ou no feto e no recém-nascido.

## Amamentação

As imunoglobulinas são excretadas no leite e podem contribuir para proteger o recém-nascido da entrada de agentes patogênicos através das mucosas. Não são esperados efeitos negativos nos recém-nascidos/crianças lactentes.

## Fertilidade

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

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

A capacidade de conduzir e utilizar máquinas pode ficar comprometida devido a algumas reações adversas associadas ao KIOVIG. Os doentes que tenham reações adversas durante o tratamento devem esperar que estas se resolvam antes de conduzir ou operar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas, tais como calafrios, dor de cabeça, tonturas, febre, vômitos, reações alérgicas, náusea, artralgia, tensão arterial baixa e dor lombar moderada podem ocorrer ocasionalmente.

As imunoglobulinas humanas normais podem provocar, raramente, uma queda súbita da tensão arterial e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando o doente não tenha evidenciado hipersensibilidade em administrações anteriores.

Casos de meningites assépticas reversíveis e casos raros de reações cutâneas passageiras (incluindo lúpus eritematoso cutâneo – frequência desconhecida) têm sido observados com imunoglobulina humana normal. Foram observadas reações hemolíticas reversíveis em doentes, principalmente em doentes dos grupos sanguíneos A, B e AB. Raramente, podem ocorrer casos de anemia hemolítica com necessidade de transfusão, após a terapêutica com dose elevada de IVIg (ver também secção 4.4).

Têm sido observados casos de aumento do nível de creatinina sérica e/ou falha renal aguda.

Muito raramente: Reações tromboembólicas tais como enfarte do miocárdio, apoplexia, embolismo pulmonar e trombose venosa profunda.

Casos de lesão traumática pulmonar aguda relacionada com transfusão (TRALI).

#### Apresentação tabelada das reações adversas

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

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

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

<b>Tabela 1</b> <b>Frequência das Reações Adversas (RADs) em estudos clínicos com KIOVIG</b>		
<b>Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Reação adversa</b>	<b>Frequência</b>
Infeções e infestações	Bronquite, nasofaringite	Frequente
	Sinusite crônica, infecção fúngica, infecção, infecção renal, sinusite, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, infecção bacteriana do trato urinário, meningite asséptica	Pouco frequente
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia, linfadenopatia	Frequente
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade, reação anafilática	Pouco frequente
Doenças endócrinas	Doença da tiroide	Pouco frequente
Doenças do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído	Frequente
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia, ansiedade	Frequente
	Irritabilidade	Pouco frequente
Doenças do sistema nervoso	Dores de cabeça	Muito frequente
	Tonturas, enxaqueca, parestesia, hipoestesia	Frequente
	Amnésia, disartria, disgeusia, perturbação do equilíbrio, tremor	Pouco frequente
Afeções oculares	Conjuntivite,	Frequente
	Dor nos olhos, inchaço dos olhos	Pouco frequente
Afeções do ouvido e do labirinto	Vertigem, fluido no ouvido médio	Pouco frequente
Cardiopatias	Taquicardia	Frequente
Vasculopatias	Hipertensão	Muito frequente
	Afrontamento cutâneo	Frequente
	Frio nas extremidades, flebite	Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse, rinorreia, asma, congestão nasal, dor orofaríngea, dispneia	Frequente
	Inchaço orofaríngeo	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Muito frequente
	Diarreia, vômitos, dor abdominal, dispepsia	Frequente
	Distensão abdominal	Pouco frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Muito frequente
	Contusão, comichão, urticária, dermatite, eritema	Frequente
	Angiedema, urticária aguda, suores frios, reação de fotossensibilidade, suores noturnos, hiperidrose	Pouco frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor nas costas, artralgia, dores nas extremidades, mialgia, espasmos musculares, fraqueza muscular	Frequente
	Fasciculações musculares	Pouco frequente
Doenças renais e urinárias	Proteinúria	Pouco frequente

<b>Tabela 1</b> <b>Frequência das Reações Adversas (RADs) em estudos clínicos com KIOVIG</b>		
<b>Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Reação adversa</b>	<b>Frequência</b>
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações locais (p. ex., dor/inchaço/reação/prurido no local de administração), pirexia, fadiga	Muito frequente
	Calafrios, edema, doença semelhante à gripe, mal-estar torácico, dor no peito, astenia, mal-estar, arrepios	Frequente
	Sensação de aperto no peito, sensação de calor, sensação de ardor, tumefação	Pouco frequente
Exames complementares de diagnóstico	Colesterol sanguíneo aumentado, creatinina sanguínea aumentada, ureia sanguínea aumentada, contagem de leucócitos diminuída, alaninaminotransferase aumentada, hematócrito diminuído, contagem de glóbulos vermelhos diminuída, taxa respiratória aumentada	Pouco frequente

<b>Tabela 2</b> <b>Reações Adversas (RAs) Pós-Comercialização</b>		
<b>Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Reação adversa</b>	<b>Frequência</b>
Doenças do sangue e do sistema linfático	Hemólise	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário	Choque anafilático	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral	Desconhecido
Cardiopatias	Enfarte do miocárdio	Desconhecido
Vasculopatias	Hipotensão, trombose de veia profunda	Desconhecido
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Embolia pulmonar, edema pulmonar	Desconhecido
Exames complementares de diagnóstico	Teste de Coombs direto positivo, saturação de oxigênio diminuída	Desconhecido
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Lesão traumática pulmonar aguda relacionada com transfusão	Desconhecido

#### Descrição de reações adversas selecionadas

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

#### População pediátrica

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

#### 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 através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

Sobre a segurança relativamente a agentes transmissíveis, consultar a secção 4.4.

## **4.9 Sobredosagem**

A sobredosagem pode levar a uma sobrecarga e hiperviscosidade de líquido, especialmente em doentes de risco, incluindo doentes mais idosos ou doentes com insuficiência cardíaca ou renal (ver secção 4.4).

### População pediátrica

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

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 18.3 Imunoglobulinas.

Código ATC: J06BA02 – Imunoglobulinas humanas normais para administração intravascular.

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

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

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

### População pediátrica

Não existem diferenças teóricas nem observadas na ação das imunoglobulinas em crianças comparativamente aos adultos.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

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

Os parâmetros farmacocinéticos para o KIOVIG foram determinados em dois estudos clínicos em doentes IDP realizados na Europa e Estados Unidos. Nestes estudos, um total de 83 indivíduos com pelo menos 2 anos de idade foram tratados com doses de 300 a 600 mg/kg por peso corporal a cada 21 a 28 dias durante 6 a 12 meses. O tempo de semivida IgG médio após administração do KIOVIG foi de 32,5 dias. Este tempo de semivida pode variar de doente para doente, especialmente na imunodeficiência primária. Os parâmetros farmacocinéticos para o medicamento estão resumidos no quadro seguinte. Todos os parâmetros foram analisados separadamente para três grupos etários, crianças (idade inferior a 12 anos, n=5), adolescentes (13 a 17 anos, n=10) e adultos (acima

de 18 anos, n=64). Os valores obtidos nos estudos são comparáveis aos parâmetros obtidos para outras imunoglobulinas humanas.

<b>Resumo dos parâmetros farmacocinéticos do KIOVIG</b>						
<b>Parâmetro</b>	<b>Crianças (inferior a 12 anos)</b>		<b>Adolescentes (13 a 17 anos)</b>		<b>Adultos (acima de 18 anos)</b>	
	<b>Mediana</b>	<b>95% IC*</b>	<b>Mediana</b>	<b>95% IC*</b>	<b>Mediana</b>	<b>95% IC*</b>
Tempo de semivida terminal (dias)	41,3	20,2 a 86,8	45,1	27,3 a 89,3	31,9	29,6 a 36,1
C <sub>min</sub> (mg/dl)/(mg/Kg) (nível mínimo)	2,28	1,72 a 2,74	2,25	1,98 a 2,64	2,24	1,92 a 2,43
C <sub>min</sub> (mg/dl)/ (mg/Kg) (nível do pico)	4,44	3,30 a 4,90	4,43	3,78 a 5,16	4,50	3,99 a 4,78
Recuperação in vivo (%)	121	87 a 137	99	75 a 121	104	96 a 114
Recuperação incremental (mg/dl)/(mg/kg)	2,26	1,70 a 2,60	2,09	1,78 a 2,65	2,17	1,99 a 2,44
AUC <sub>0-21d</sub> (g·h/dl) (área sob a curva)	1,49	1,34 a 1,81	1,67	1,45 a 2,19	1,62	1,50 a 1,78

\* IC – Intervalo de confiança

A IgG e os complexos IgG são metabolizados em células do sistema reticuloendotelial.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

As imunoglobulinas são componentes normais do corpo humano.

A segurança do KIOVIG foi demonstrada em diversos estudos não clínicos. Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicidade.

Os estudos de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva em animais são impraticáveis devido à indução de e à interferência pelo desenvolvimento de anticorpos contra proteínas heterólogas. Visto que a experiência clínica não fornece evidência de potencial carcinogénico das imunoglobulinas, não foram realizados estudos experimentais em espécies heterogêneas.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Glicina

Água para preparações injetáveis

### 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, nem com quaisquer outros medicamentos de IVIg.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos.

Se for necessária a diluição para concentrações mais baixas, é recomendada a utilização imediatamente após a diluição. A estabilidade do KIOVIG após diluição com solução de glucose a 5% para uma concentração final de 50 mg/ml (5%) de imunoglobulina foi demonstrada para 21 dias

entre 2° C e 8° C assim como entre 28° C e 30° C, no entanto, estes estudos não incluem a contaminação microbiana e os aspetos relativos à segurança.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

10, 25, 50, 100, 200 ml ou 300 ml de solução em frascos para injetáveis (vidro Tipo I) com rolha (bromobutil).

Embalagem: 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

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

Se for necessário diluir deve ser utilizada solução de glucose a 5%. Para obter uma solução de imunoglobulina a 50 mg/ ml (5%), KIOVIG 100 mg/ ml (10%) deve ser diluído com um volume igual de solução de glucose. Recomenda-se que durante a diluição seja minimizado o risco de contaminação microbiana.

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

KIOVIG deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa. Não foram avaliadas outras vias de administração.

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

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

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena, Áustria  
medinfoEMEA@takeda.com

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/05/329/001

EU/1/05/329/002

EU/1/05/329/003

EU/1/05/329/004

EU/1/05/329/005

EU/1/05/329/006

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

Data da primeira autorização: 19 de janeiro de 2006

Data da última renovação: 06 de dezembro de 2010

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA / EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Bélgica

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Não aplicável.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

Não aplicável.

**E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE  
PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO  
CONDICIONADA / EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

Não aplicável.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR (1G, 2,5G, 5G, 10G, 20G e 30G)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KIOVIG 100 mg/ml solução para perfusão (10%)  
imunoglobulina humana normal

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Proteína humana, 100 mg/ml, pelo menos 98% é IgG

Conteúdo máximo de imunoglobulina A (IgA): 140 microgramas/ml.

1 g / 10 ml

2,5 g / 25 ml

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Glicina

Água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão (10%)

1 frasco para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena  
Áustria

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/05/329/001 1 g/10 ml  
EU/1/05/329/002 2,5 g/25 ml  
EU/1/05/329/003 5 g/50 ml  
EU/1/05/329/004 10 g/100 ml  
EU/1/05/329/005 20 g/200 ml  
EU/1/05/329/006 30 g/300 ml

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

KIOVIG

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

Código nacional exclusivo incluído.



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (5G, 10G, 20G E 30G)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KIOVIG 100 mg/ml solução para perfusão  
imunoglobulina humana normal

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Proteína humana, 100 mg/ml, pelo menos 98% é IgG

Conteúdo máximo de imunoglobulina A (IgA): 140 microgramas/ml.

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Glicina

Água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão (10%)

1 frasco para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena  
Áustria

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/05/329/003 5 g/50 ml  
EU/1/05/329/004 10 g/100 ml  
EU/1/05/329/005 20 g/200 ml  
EU/1/05/329/006 30 g/300 ml

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

Código nacional exclusivo incluído.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES  
DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (1 G)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

KIOVIG 100 mg/ml solução para perfusão  
imunoglobulina humana normal  
Via intravenosa.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 g / 10 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (2,5 G)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

KIOVIG 100 mg/ml solução para perfusão  
imunoglobulina humana normal  
Via intravenosa.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2,5 g / 25 ml

**6. OUTRAS**

Não conservar acima de 25°C.  
Não congelar.  
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### KIOVIG 100 mg/ml, solução para perfusão imunoglobulina humana normal

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é KIOVIG e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar KIOVIG
3. Como utilizar KIOVIG
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar KIOVIG
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é KIOVIG e para que é utilizado**

KIOVIG pertence a uma classe de medicamentos denominada imunoglobulinas. Estes medicamentos contêm anticorpos humanos, que também estão presentes no seu sangue. Os anticorpos ajudam o seu corpo a lutar contra as infeções. Os medicamentos como KIOVIG são utilizados em doentes que não têm anticorpos suficientes no seu sangue e tendem a ter infeções frequentemente. Podem também ser utilizados em doentes que precisam de anticorpos adicionais para a cura de determinadas afeções inflamatórias (doenças autoimunes).

#### **KIOVIG é utilizado para**

**Tratamento de doentes que não têm anticorpos suficientes (terapêutica de substituição). Existem dois grupos:**

1. Doentes com falta inata de produção de anticorpos (síndromes de imunodeficiência primária).
2. Doentes com imunodeficiências secundárias (IDS) que sofrem de infeções graves ou recorrentes, com tratamento antimicrobiano ineficaz e com **falta comprovada de anticorpo específico (PSAF)\*** ou nível de IgG sérico < 4 g/l.

\*PSAF = incapacidade em aumentar, pelo menos 2 vezes, o título do anticorpo IgG com as vacinas pneumocócica polissacárida e antigénica polipeptídica

**Tratamento de doentes com certas doenças inflamatórias (imunomodulação). Existem cinco grupos:**

1. Doentes que não têm plaquetas sanguíneas suficientes (trombocitopenia imune primária, TIP) e que apresentam o risco de hemorragia ou que serão operados num futuro próximo.
2. Doentes com uma doença que é associada a inflamações múltiplas dos nervos em todo o corpo (síndrome de Guillain Barré).
3. Doentes com uma doença que resulta em inflamações múltiplas de vários órgãos do corpo (Doença de Kawasaki).

4. Doentes que sofram de uma doença rara caracterizada por uma fraqueza muscular assimétrica dos membros, lentamente progressiva, sem perda sensorial (neuropatia motora multifocal, NMM)
5. Doentes que sofram de polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC).

## **2. O que precisa de saber antes de utilizar KIOVIG**

### **Não utilize KIOVIG**

Se tem alergia às imunoglobulinas ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Por exemplo, se tem uma deficiência de imunoglobulina A, pode ter anticorpos contra a imunoglobulina A no seu sangue. Visto que KIOVIG contém traços de imunoglobulina A (até 0,14 mg/ml), poderá ter uma reação alérgica.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar KIOVIG.

*Durante quanto tempo é necessária a monitorização durante a perfusão*

- Será cuidadosamente observado durante o período de perfusão com KIOVIG para se ter a certeza de que não sofre uma reação. O seu médico irá certificar-se de que a velocidade à qual KIOVIG é administrado lhe é adequada.
- Se KIOVIG for administrado a uma velocidade elevada, se sofre de um estado de saúde com baixos níveis de anticorpos no seu sangue (hipo ou agamaglobulina), se não recebeu este medicamento antes ou se passou um longo período de tempo (por exemplo, várias semanas) desde que o recebeu pela última vez, pode existir um risco maior de efeitos indesejáveis. Nestes casos, será cuidadosamente monitorizado durante a perfusão e até uma hora após o fim da mesma.
- Caso já tenha recebido anteriormente KIOVIG e tenha recebido o último tratamento recentemente, então será observado somente durante a perfusão e pelo menos até 20 minutos após a sua perfusão.

*Quando poderá ser necessário diminuir a velocidade ou parar a perfusão*

Em casos raros, o seu corpo pode ter reagido anteriormente a anticorpos específicos e será, portanto, sensível a medicamentos contendo anticorpos. Isto pode acontecer especialmente se sofrer de deficiência de imunoglobulina A. Nestes raros casos, poderá ter reações alérgicas tais como uma queda súbita da tensão arterial ou choque, mesmo que no passado já tenha recebido tratamento com medicamentos contendo anticorpos.

Se sentir uma reação durante a perfusão com KIOVIG, informe imediatamente o seu médico. Dependendo da decisão do seu médico a velocidade de perfusão pode ser diminuída ou interrompida.

*Grupos de doentes especiais*

- O seu médico terá cuidados especiais se for obeso, idoso, diabético ou se sofrer de tensão alta, baixo volume sanguíneo (hipovolemia) ou se tiver problemas nos vasos sanguíneos (doenças vasculares). Nestas condições, as imunoglobulinas podem aumentar o risco de enfarte do miocárdio, apoplexia, embolia pulmonar ou trombose venosa profunda, embora só em casos muito raros. Informe o seu médico se é diabético. Embora KIOVIG não contenha açúcar, pode ser diluído com uma solução especial de açúcar (glucose 5%) que poderá afetar o seu nível de açúcar no sangue.

- O seu médico terá especial cuidado se tem ou teve anteriormente problemas nos rins ou se está a receber medicamentos que podem afetar os rins (medicamentos nefrotóxicos), porque existe uma possibilidade muito rara de insuficiência renal aguda. Informe o seu médico se tem alguma doença renal. O seu médico irá escolher a imunoglobulina intravenosa adequada para si.

#### *Informações acerca do material de origem do KIOVIG*

KIOVIG é fabricado a partir de plasma (a parte líquida do sangue) humano. Quando os medicamentos são fabricados a partir de sangue ou plasma humanos, são tomadas um número de medidas para prevenir que sejam transmitidas infeções aos doentes. Estas medidas incluem a seleção cuidadosa dos dadores de sangue e plasma, para se ter a certeza de que aqueles que apresentam o risco de terem infeções sejam excluídos, e a realização de testes em cada doação e nos conjuntos de doações para a deteção de sinais de vírus ou infeções. Os fabricantes destes medicamentos também incluem etapas no processamento do sangue ou plasma que podem inativar ou remover os vírus. Apesar destas medidas, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos, a possibilidade de transmissão de infeções não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a quaisquer vírus desconhecidos ou emergentes ou outros tipos de infeções.

As medidas tomadas para o fabrico de KIOVIG são consideradas eficientes para vírus com envelope, tais como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus das hepatites B e C (HBV e HCV) e para os vírus sem envelope da hepatite A e o Parvovírus B19. KIOVIG também contém determinados anticorpos que podem prevenir uma infeção com o vírus da hepatite A e Parvovírus B19.

#### **Outros medicamentos e KIOVIG**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Se tiver recebido uma vacina nas últimas seis semanas e até há três meses, a perfusão de imunoglobulinas como KIOVIG pode diminuir o efeito de algumas vacinas de vírus vivos como as do sarampo, rubéola, parotidite e varíola. Por isso, depois de receber imunoglobulinas poderá ter que esperar até 3 meses antes de receber vacinas vivas atenuadas. Poderá ter que esperar até 1 ano depois de receber as imunoglobulinas antes de poder receber a sua vacina contra o sarampo.

#### **Efeito em testes sanguíneos**

KIOVIG contém uma grande variedade de diferentes anticorpos, alguns dos quais podem afetar os testes de sangue. Se tiver que fazer um teste de sangue depois de receber KIOVIG, informe a pessoa que vai colher o seu sangue ou o seu médico de que recebeu esta medicação.

#### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.
- Não foram realizados ensaios clínicos com KIOVIG em mulheres grávidas ou a amamentar. No entanto, medicamentos com anticorpos têm sido usados em mulheres grávidas ou a amamentar e têm mostrado que não existem efeitos nocivos sobre a evolução da gravidez nem sobre o bebé.
- Se está a amamentar e recebe KIOVIG, os anticorpos do medicamento também podem ser encontrados no leite. Por isso, o seu bebé pode ficar protegido de certas infeções.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Durante o tratamento com KIOVIG os doentes podem ter reações (por exemplo tonturas ou náuseas), que podem afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se tal acontecer, deve aguardar até as reações desaparecerem.



### 3. Como utilizar KIOVIG

KIOVIG destina-se à administração intravenosa (perfusão numa veia). É-lhe administrado pelo seu médico ou enfermeiro. A dose e a frequência da perfusão variam dependendo do seu estado de saúde e do seu peso corporal.

No início da perfusão receberá KIOVIG a uma baixa velocidade. Dependendo de como se sentir, o seu médico poderá então aumentar gradualmente a velocidade de perfusão.

#### Utilização em crianças e adolescentes

Aplicam-se as mesmas indicações, doses e frequência de perfusão para adultos, crianças e adolescentes (até aos 18 anos).

#### Se utilizar mais KIOVIG do que deveria

Se receber mais KIOVIG do que deveria, o seu sangue poderá tornar-se mais espesso (hiperviscosidade). Isto pode acontecer particularmente se for um doente de risco, por exemplo, um doente idoso ou um doente com problemas de rins. Certifique-se de que toma uma quantidade adequada de líquidos para que não desidrate e avise o seu médico se tiver problemas clínicos conhecidos.

### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Determinados efeitos secundários, como dor de cabeça ou vermelhidão, podem ser reduzidos diminuindo-se a velocidade de perfusão.

De seguida, é apresentada uma lista dos efeitos secundários comunicados com KIOVIG:

- Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 doentes):  
Dor de cabeça, tensão alta, náuseas, erupção cutânea, reações locais (p. ex., dor e inchaço ou outras reações no local de administração), febre, fadiga.
- Efeitos secundários frequentes (podem afetar 1 a 10 em cada 100 doentes):  
Bronquite, constipação, número baixo de glóbulos vermelhos, gânglios linfáticos inchados, apetite diminuído, dificuldade em dormir, ansiedade, tonturas, enxaqueca, adormecimento ou formigamento na pele ou num membro, diminuição da sensibilidade ao toque, inflamação dos olhos, batimento cardíaco acelerado, rubor (vermelhidão), tosse, nariz com corrimento, tosse crónica ou respiração com ruído (asma), nariz entupido, dor de garganta, dispneia (dificuldade em respirar), diarreia, vômitos, dor abdominal, indigestão, contusão, comichão e urticária, dermatite, pele avermelhada, dor nas costas, dor nas articulações, dor nos braços ou pernas, dor muscular, câibras musculares, fraqueza muscular, calafrios, acumulação de líquido sob a pele, estado gripal, dor ou desconforto no peito, falta de força ou sensação de fraqueza, mal-estar, arrepios.
- Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar 1 a 10 em cada 1.000 doentes):  
Sinusite crónica, infeção fúngica, várias infeções (do nariz, garganta, rim ou bexiga), meningite asséptica, reações alérgicas graves, doença da tiroide, resposta excessiva a estímulos, problemas de memória, dificuldade em falar, sabor estranho na boca, perturbação do equilíbrio, tremor involuntário, dor nos olhos ou inchaço dos olhos, vertigem, líquido no ouvido médio, frio nas extremidades, inflamação de uma veia, inchaço dos ouvidos e da garganta, distensão abdominal, inchaço rápido da pele, inflamação aguda da pele, suores frios, aumento da reação da pele à luz solar, suor em excesso também durante o sono, fasciculações musculares, excesso de proteína sérica na urina, sensação de aperto no peito, sensação de calor, sensação de ardor, inchaço, frequência respiratória aumentada, alteração do resultado de análises ao sangue.

- Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):  
Destruição dos eritrócitos, choque alérgico com perigo de vida, AVC transitório, AVC, tensão arterial baixa, ataque do coração, coágulo sanguíneo numa veia principal, coágulo sanguíneo na artéria principal do pulmão, acumulação de líquido no pulmão, resultado positivo do teste de Coombs, saturação de oxigénio diminuída no sangue, lesão traumática pulmonar aguda relacionada com transfusão.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar KIOVIG**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e cartonagem a seguir a EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não utilize este medicamento se verificar partículas ou descoloração.
- Não armazenar a mais de 25°C
- Não congelar.
- Manter o recipiente dentro da embalagem exterior para o proteger da luz.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de KIOVIG**

- A substância ativa de KIOVIG é imunoglobulina humana normal.
- 1 ml de KIOVIG contém 100 mg de proteína humana da qual pelo menos 98% é imunoglobulina G (IgG).
- Os outros componentes (excipientes) são glicina e água para preparações injetáveis.

#### **Qual o aspeto de KIOVIG e conteúdo da embalagem**

KIOVIG é uma solução para perfusão dentro de frascos para injetáveis de 10, 25, 50, 100, 200 ou 300 ml. A solução é transparente ou ligeiramente opalescente e sem cor ou amarelo claro.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado:**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena  
Áustria

#### **Fabricante:**

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart, 80  
B-7860 Lessines  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda Ελλάς ΑΕ  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970

**Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

**Malta**

Takeda HELLAS SA  
Tel: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480

medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

Takeda Ελλάς ΑΕ

Τηλ: +30 210 6387800

medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 (2) 20 602 600

medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy

Puh/Tel: 0800 774 051

medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em .**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

**Modo de administração**

- KIOVIG só deve ser administrado por via intravenosa. Não foram avaliadas outras vias de administração.
- KIOVIG deve ser perfundido por via intravenosa a uma velocidade inicial de 0,5 ml/kg peso corporal/hora durante 30 minutos. Se bem tolerado, a velocidade de administração poderá ser gradualmente aumentada até ao máximo de 6 ml/kg peso corporal/hora. A informação clínica obtida de um número limitado de doentes indica também que doentes IDP adultos podem tolerar velocidades de perfusão até 8 ml/kg PC/h.
- Se for necessário diluir para concentrações mais baixas antes da perfusão, KIOVIG pode ser diluído com solução de glucose a 5% para uma concentração final de 50 mg/ml (5% imunoglobulina).
- Qualquer acontecimento adverso relacionado com a perfusão deve ser tratado diminuindo as velocidades de perfusão ou interrompendo a perfusão.

**Precauções especiais**

- Qualquer acontecimento adverso relacionado com a perfusão deve ser tratado diminuindo a velocidade de perfusão ou interrompendo a perfusão.
- É recomendado que sempre que for administrado KIOVIG, o nome e o número de lote do medicamento sejam registados.

## Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

## Precauções especiais de utilização

- Após diluição é recomendada a utilização imediata. A estabilidade de KIOVIG após diluição com uma solução de glucose a 5% para uma concentração de 50 mg/ml (5% imunoglobulina) foi demonstrada para 21 dias entre 2° C e 8° C assim como entre 28° C e 30° C, no entanto, estes estudos não cobrem a contaminação microbiana e aspetos de segurança.

## Instruções de manipulação e eliminação

- O medicamento deve ser levado à temperatura ambiente ou à temperatura corporal antes da utilização.
- Antes da administração, KIOVIG deve ser visualmente inspecionado quanto a partículas e descoloração. Apenas devem ser administradas soluções transparentes a ligeiramente opalescentes e incolores a amarelo pálido. Não utilizar se forem observadas partículas ou descoloração.
- Se for necessário diluir deve ser utilizada solução de glucose a 5%. Para obter uma solução de imunoglobulina a 50 mg/ml (5%), KIOVIG 100 mg/ ml (10%) deve ser diluído com um volume igual de solução de glucose. Recomenda-se que durante a diluição seja minimizado o risco de contaminação microbiana.
- Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## Posologia recomendada

Indicação	Dosagem	Frequência de injeções
Terapêutica de substituição em imunodeficiência primária	dose inicial: 0,4 – 0,8 g/kg  dose de manutenção: 0,2 – 0,8 g/kg	a cada 3 – 4 semanas para obter um nível mínimo de IgG de pelo menos 5 – 6 g/l
Terapêutica de substituição em imunodeficiência secundária	0,2 – 0,4 g/kg	a cada 3 – 4 semanas para obter um nível mínimo de IgG de pelo menos 5 – 6 g/l
<u>Imunomodulação:</u>		
Trombocitopenia imune primária	0,8 – 1 g/kg  ou  0,4 g/kg/d	no primeiro dia, se possível repetida uma vez no espaço 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, em associação com ácido acetilsalicílico

<b>Indicação</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Frequência de injeções</b>
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  a 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	administrado ao longo de 2 – 5 dias  a cada 2 a 4 semanas  ou a cada 4 a 8 semanas ao longo de 2 – 5 dias.