

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Privigen 100 mg/ml solução para perfusão

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Imunoglobulina normal humana (IVIg)\*

Um ml contém:

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

Cada frasco para injetáveis de 25 ml de solução contém: 2,5 g de imunoglobulina normal humana

Cada frasco para injetáveis de 50 ml de solução contém: 5 g de imunoglobulina normal humana

Cada frasco para injetáveis de 100 ml de solução contém: 10 g de imunoglobulina normal humana

Cada frasco para injetáveis de 200 ml de solução contém: 20 g de imunoglobulina normal humana

Cada frasco para injetáveis de 400 ml de solução contém: 40 g de imunoglobulina normal humana

Distribuição das subclasses de IgG (valores aprox.):

IgG<sub>1</sub> ..... 69 %

IgG<sub>2</sub> ..... 26 %

IgG<sub>3</sub> ..... 3 %

IgG<sub>4</sub> ..... 2 %

O teor máximo de IgA é de 25 microgramas/ml.

\*Produzida a partir de plasma de dadores humanos.

Excipientes com efeito conhecido:

Privigen contém L-prolina a aproximadamente 250 mmol/l (intervalo: 210 a 290).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução para perfusão.

A solução é límpida ou ligeiramente opalescente e incolor a amarelo pálido.

Privigen é isotónico, com uma osmolalidade aproximada de 320 mOsmol/kg.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

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

- Síndromes de imunodeficiência primária (IDP) com produção insuficiente de anticorpos (ver secção 4.4).
- Imunodeficiências secundárias (IDS) em doentes que sofrem de infecções graves ou recorrentes, com tratamento antimicrobiano ineficaz e com falta comprovada do anticorpo específico (FCAE)\* ou com um IgG nível sérico <4 g/l.

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

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

- Trombocitopenia imunitária primária (PTI), em doentes com risco elevado de hemorragia ou antes de uma cirurgia para correção da contagem de plaquetas.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Doença de Kawasaki (em associação com ácido acetilsalicílico; ver secção 4.2).
- Polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC). A experiência disponível na utilização de imunoglobulinas por via intravenosa em crianças com PDIC é limitada.
- 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 posológico dependem da indicação.

Na terapêutica de substituição, a dose pode necessitar de ser individualizada para cada doente, dependendo da resposta clínica. A dose baseada no peso corporal poderá necessitar de ser ajustada em doentes com baixo peso ou com excesso de peso.

Os seguintes regimes posológicos são apresentados para orientação.

### *Terapêutica de substituição em síndromes de imunodeficiência primária (IDP)*

O regime posológico deve alcançar um nível mínimo de IgG (medido antes da perfusão seguinte) de, pelo menos, 6 g/l ou estar dentro do intervalo normal de referência para a faixa etária da população. Após o início da terapêutica, são necessários três a seis meses para atingir o equilíbrio.

A dose inicial recomendada é de 0,4 a 0,8 g/kg de peso corporal (pc) administrada uma vez, seguida de, pelo menos, 0,2 g/kg pc cada 3 a 4 semanas.

A dose necessária para alcançar um nível mínimo de IgG de 6 g/l é da ordem de 0,2 a 0,8 g/kg pc/mês. Após ter sido alcançado o estado estacionário, o intervalo posológico varia de 3 a 4 semanas.

Os níveis mínimos de IgG devem ser determinados e avaliados em conjunto com a incidência de infecção. Para reduzir a taxa de infecções bacterianas poderá ser necessário aumentar a dose com o objetivo de obter níveis mínimos mais elevados.

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

O regime posológico deve alcançar um nível mínimo de IgG (medido antes da perfusão seguinte) de, pelo menos, 6 g/l ou estar dentro do intervalo normal de referência para a faixa etária da população. A dose recomendada é de 0,2 – 0,4 g/kg pc cada três a quatro semanas.

Os níveis mínimos de IgG devem ser medidos e avaliados em conjunto com a incidência de infecções. A dose deve ser ajustada consoante necessário para alcançar uma proteção ótima contra infecções; poderá ser necessário um aumento da dose em doentes com uma infecção persistente; poderá considerar-se uma redução da dose quando o doente se mantiver sem infecção.

### *Trombocitopenia imunitária primária (TIP)*

Existem dois regimes de tratamento alternativos:

- 0,8 a 1 g/k pc administrados no 1.º dia; esta dose pode ser repetida uma vez no espaço de 3 dias
- 0,4 g/kg pc administrados diariamente durante 2 a 5 dias.

O tratamento pode ser repetido se ocorrer uma recidiva.

### *Síndrome de Guillain-Barré*

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

### *Doença de Kawasaki*

2,0 g/kg pc devem ser administrados na forma de uma dose única.

Os doentes devem receber tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico.

*Polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC)\**

A dose inicial recomendada é de 2 g/kg pc dividida ao longo de 2 a 5 dias consecutivos, seguida de doses de manutenção de 1 g/kg pc ao longo de 1 a 2 dias consecutivos a cada 3 semanas.

O efeito do tratamento deve ser avaliado após cada ciclo; caso não seja observado um efeito do tratamento ao fim de 6 meses, o tratamento deve ser interrompido.

Se o tratamento for eficaz, então o tratamento prolongado deve ficar ao critério dos médicos com base na resposta do doente e na manutenção da resposta. A dose e os intervalos podem ter de ser adaptados de acordo com a evolução da doença em cada indivíduo.

*Neuropatia Motora Multifocal (NMM)*

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

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

O efeito do tratamento deve ser avaliado após cada ciclo. Caso ao fim de 6 meses se verifique que o efeito do tratamento é insuficiente, o tratamento deve ser descontinuado.

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

As recomendações posológicas são resumidas na tabela seguinte:

<b>Indicação</b>	<b>Dose</b>	<b>Frequência das injeções</b>
<b>Terapêutica de substituição</b>		
Síndromes de imunodeficiência primária (IDP)	dose inicial: 0,4 – 0,8 g/kg pc  dose de manutenção: 0,2 – 0,8 g/kg pc	cada 3 a 4 semanas para obter níveis mínimos de IgG de, pelo menos, 6 g/l
Imunodeficiências secundárias (conforme definidas em 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg pc	cada 3 a 4 semanas para obter níveis mínimos de IgG de, pelo menos, 6 g/l
<b>Imunomodulação</b>		
Trombocitopenia imunitária primária (TIP)	0,8 - 1 g/kg pc  ou 0,4 g/kg pc/d	no 1º dia, podendo ser repetida uma vez dentro de 3 dias  durante 2 a 5 dias
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg pc/d	durante 5 dias
Doença de Kawasaki	2 g/kg pc	numa dose em combinação com o ácido acetilsalicílico
Polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC)*	dose inicial: 2 g/kg pc  dose de manutenção: 1 g/kg pc	em doses divididas ao longo de 2 a 5 dias  a cada 3 semanas ao longo de 1-2 dias
Neuropatia Motora Multifocal (NMM)	dose inicial: 2 g/kg pc  dose de manutenção: 1 g/kg pc  ou  2 g/kg pc	ao longo de 2 a 5 dias consecutivos  cada 2 a 4 semanas  ou  cada 4 a 8 semanas ao longo de 2 a 5 dias

\*A dose baseia-se na dose utilizada nos estudos clínicos realizados com Privigen. Durações do tratamento superiores a 25 semanas devem ficar ao critério dos médicos, com base na resposta do doente e na manutenção da resposta a longo prazo. A dosagem e os intervalos podem ter de ser adaptados de acordo com a evolução individual da doença.

#### *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 determinada de acordo com o peso corporal e ajustada aos resultados clínicos das situações acima referidas.

#### *Compromisso hepático*

Não existe evidência que indique ser necessário um ajuste da dose.

### *Compromisso renal*

Não requer ajuste da dose, exceto se clinicamente necessário, ver secção 4.4.

### *Idosos*

Não requerem ajuste da dose, exceto se clinicamente necessário, ver secção 4.4.

### Modo de administração

Para utilização por via intravenosa.

Prigen deve ser perfundido por via intravenosa a uma taxa de perfusão inicial de 0,3 ml/kg pc/h durante aproximadamente 30 minutos. Se for bem tolerada (ver secção 4.4), a taxa de administração pode ser aumentada gradualmente até 4,8 ml/kg pc/h.

Nos doentes com IDP que toleraram bem a taxa de perfusão de 4,8 ml/kg pc/h, a taxa pode ainda ser gradualmente aumentada até um máximo de 7,2 ml/kg pc/h.

Caso se pretenda fazer a diluição antes da perfusão, Prigen poderá ser diluído com solução de glicose a 5% para uma concentração final de 50 mg/ml (5%). Para as instruções, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa (imunoglobulinas humanas) ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver também secção 4.4).

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

Doentes com hiperprolinemia de tipo I ou II.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### 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.

Determinadas reações adversas graves podem estar relacionadas com a taxa de perfusão. A taxa de perfusão recomendada indicada na secção 4.2 deve ser rigorosamente seguida. Os doentes devem ser monitorizados atentamente e observados com cuidado quanto a sintomas ao longo do período de perfusão.

Determinadas reações adversas podem ocorrer com maior frequência:

- em caso de uma taxa de perfusão elevada,
- em doentes com hipogamaglobulinemia ou agamaglobulinemia, com ou sem deficiência de IgA,
- em doentes que recebem imunoglobulina normal humana pela primeira vez ou, em casos raros, quando se substitui o produto de imunoglobulina normal humana ou quando existe um intervalo de tempo alargado desde a perfusão anterior.

As possíveis complicações podem ser frequentemente evitadas assegurando que os doentes:

- não são sensíveis à imunoglobulina normal humana, perfundindo inicialmente o produto lentamente (0,3 ml/kg pc/h),
- são cuidadosamente monitorizados quanto a sintomas ao longo do período de perfusão. Em particular, doentes sem experiência terapêutica com imunoglobulina normal humana, doentes nos quais se substituiu o produto com uma IVIg alternativa ou se existiu um longo intervalo de tempo desde a perfusão anterior, devem ser monitorizados durante a primeira perfusão e durante a primeira hora após a primeira perfusão, a fim de detetar possíveis sinais adversos. Todos os outros doentes devem ser observados durante pelo menos 20 minutos após a administração.

Em caso de reação adversa, deve reduzir-se a taxa de administração ou suspender a perfusão. O tratamento necessário depende da natureza e da gravidade da reação adversa.

Em todos os doentes, a administração de IVIg requer:

- hidratação adequada antes do início da perfusão da IVIg
- monitorização do débito urinário
- monitorização dos níveis séricos da creatinina
- que se evite a utilização concomitante de diuréticos da ansa (ver secção 4.5).

Para doentes que sofram de diabetes mellitus e que necessitem da diluição de Privigen para concentrações mais baixas, deve ter-se em consideração a presença de glicose na solução de diluição recomendada.

#### Hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade verdadeiras são raras. Estas podem ocorrer em doentes com anticorpos contra a IgA.

A IVIg não é indicada em doentes com deficiência seletiva de IgA nos casos em que a deficiência de IgA é a única alteração que cause preocupação.

Raramente, a imunoglobulina normal humana pode induzir uma queda da tensão arterial com reação anafilatóide, mesmo em doentes que tenham tolerado tratamentos prévios com imunoglobulina normal humana.

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

#### Anemia hemolítica

Os produtos de IVIg podem conter anticorpos do grupo sanguíneo, que poderão atuar como hemolisinas e induzir o revestimento *in vivo* dos eritrócitos com imunoglobulina, causando uma reação antiglobulina direta (teste de Coomb) positiva e, raramente, hemólise. Pode desenvolver-se anemia hemolítica subsequente à terapêutica com IVIg devido ao sequestro aumentado de eritrócitos. O processo de fabrico do Privigen inclui um passo de cromatografia de imunoafinidade (CIA) que reduz especificamente os anticorpos dos grupos sanguíneos A e B (isoaglutininas A e B). Os dados clínicos obtidos com Privigen fabricado com o passo CIA revelaram reduções estatisticamente significativas da anemia hemolítica (ver secção 4.8 e secção 5).

Ocorreram casos isolados de disfunção renal/insuficiência renal ou coagulação intravascular disseminada e morte relacionadas com a hemólise.

Os seguintes fatores de risco estão associados ao desenvolvimento de hemólise: doses elevadas, administradas de uma única vez ou divididas por vários dias; grupo sanguíneo que não de tipo 0, e estado inflamatório subjacente. Dado que este acontecimento foi notificado com frequência em doentes cujo grupo sanguíneo não era 0, tratados com doses elevadas para outras indicações que não IDP, recomenda-se um aumento da vigilância. Casos de hemólise foram raramente notificados em doentes com terapêutica de substituição para a IDP.

Os receptores de IVIg devem ser monitorizados quanto aos sinais clínicos e sintomas de hemólise. Caso se desenvolvam sinais e/ou sintomas de hemólise durante ou após uma perfusão de IVIg, a interrupção do tratamento com IVIg deve ser considerada pelo médico assistente (ver também a secção 4.8).

#### Síndrome de meningite assética (SMA)

Tem sido notificada a ocorrência de síndrome de meningite assética associada ao tratamento com IVIg (ver secção 4.8). A síndrome surge habitualmente várias horas a 2 dias após o tratamento com IVIg. Os sintomas podem incluir cefaleia grave, rigidez da nuca, sonolência, febre, fotofobia, náusea e vômitos. As análises do líquido cefalorraquidiano são frequentemente positivas, com pleocitose até vários milhares de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente da série granulocítica, e níveis elevados de proteínas até várias centenas de mg/dl.

A SMA pode ocorrer mais frequentemente associada ao tratamento com uma dose elevada (2 g/kg) de IVIg e/ ou a uma perfusão rápida (ver secções 4.2. e 4.4.).

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

A interrupção do tratamento com IVIg resultou na remissão da SMA, sem sequelas, ao fim de alguns dias.

Doentes com recorrência de SMA em associação com o tratamento com IVIg devem ser monitorizados para o aparecimento ou agravamento de sintomas que possam potencialmente progredir para edema cerebral (edema no cérebro). Edema cerebral (edema no cérebro) apresenta risco de ser fatal.

#### Tromboembolismo

Existem provas clínicas de uma relação entre a administração da imunoglobulina normal humana e acontecimentos tromboembólicos, tais como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (incluindo trombose), embolia pulmonar e trombose venosa profunda, que se supõe estar relacionada com um aumento relativo da viscosidade sanguínea através do afluxo elevado de imunoglobulina em doentes de risco. Deve tomar-se precaução na prescrição e perfusão de imunoglobulina normal humana em doentes obesos e em doentes com fatores de risco pré-existentes para acontecimentos trombóticos (tais como idade avançada, hipertensão, diabetes mellitus e antecedentes de doença vascular ou episódios trombóticos, doentes com distúrbios trombofilicos adquiridos ou hereditários, doentes sujeitos a períodos prolongados de imobilização, doentes com hipovolemia grave, doentes com doenças que aumentem a viscosidade sanguínea).

Nos doentes em risco de sofrer reações adversas tromboembólicas, os produtos de IVIg devem ser administrados à menor taxa de perfusão e na dose mais baixa que seja praticável, com base em critérios clínicos.

#### Insuficiência renal aguda

Têm sido referidos casos de insuficiência renal aguda em doentes submetidos a terapêutica com IVIg. Na maioria dos casos foram identificados fatores de risco, tais como insuficiência renal pré-existente, diabetes mellitus, hipovolemia, excesso de peso, tratamento concomitante com medicamentos nefrotóxicos ou idade superior a 65 anos.

Os parâmetros renais devem ser avaliados antes da perfusão de IVIg e também a intervalos regulares, particularmente nos doentes que se considera terem um potencial risco aumentado de desenvolverem insuficiência renal aguda.

Em caso de compromisso renal, deve ser considerada a suspensão da IVIg. Apesar destes casos de disfunção renal e insuficiência renal aguda terem sido associados com a utilização de muitas IVIg autorizadas contendo vários excipientes tais como sacarose, glucose e maltose, as que contêm sacarose como estabilizante representaram uma quantidade desproporcionalada do número total. Nos doentes de risco, deve portanto ser considerada a utilização de produtos IVIg que não contenham sacarose. Privigen não contém sacarose, maltose ou glucose.

Nos doentes em risco de insuficiência renal aguda, os produtos IVIg devem ser administrados com a menor taxa de perfusão e na dose mais baixa que seja praticável, com base em critérios clínicos.

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

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

#### Interferência com testes serológicos

Após a injeção da imunoglobulina, o aumento transitório dos vários anticorpos passivamente transferidos para o sangue do doente pode dar origem a resultados falsos positivos nos testes serológicos.

A transmissão passiva de anticorpos contra antigenos eritrocitários, por exemplo, A, B, D, pode interferir com alguns testes serológicos para os anticorpos contra os eritrócitos, como a prova da antiglobulina direta (PAD, teste de Coombs direto).

#### Agentes transmissíveis

Prigen é preparado a partir do plasma humano. As medidas normais para a prevenção de infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano incluem a seleção dos dadores, o rastreio das dádivas individuais e de misturas de plasma quanto a marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabrico eficazes para a inativação/eliminação viral. Contudo, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser excluída por completo. O mesmo também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogénicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para os vírus revestidos, como é o caso do vírus da imunodeficiência humana (VIH), do vírus da hepatite B (VHB) e do vírus da hepatite C (VHC) e para os vírus não revestidos, tais como o vírus da hepatite A (VHA) e o parvovírus B19.

Existe experiência clínica que garante a inexistência de transmissão da hepatite A ou do parvovírus B19 com as imunoglobulinas e também se supõe que o teor em anticorpos contribui de uma forma importante para a segurança viral.

#### Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 2,3 mg de sódio por 100 ml, equivalente a 0,12% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

#### População pediátrica

Embora os dados disponíveis sejam limitados, prevê-se que se apliquem as mesmas advertências, precauções e fatores de risco à população pediátrica. Nos relatórios pós-comercialização, verifica-se que as indicações de altas dosagens de IVIg em crianças, em particular na doença de Kawasaki, estão associadas a um aumento da taxa de notificação de reações hemolíticas face a outras indicações de IVIg em crianças.

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

#### Vacinas vivas atenuadas

A administração de imunoglobulinas pode reduzir durante um período mínimo de 6 semanas e até 3 meses a eficácia de vacinas vivas atenuadas, tais como as vacinas contra o sarampo, a rubéola, a papeira e a varicela. Após a administração deste medicamento, deve decorrer um período de 3 meses antes da vacinação com vacinas vivas atenuadas. No caso do sarampo, esta redução pode persistir durante até 1 ano. Deste modo, os doentes que sejam vacinados contra o sarampo devem efetuar uma verificação do seu título de anticorpos.

#### Diuréticos da ansa

Evitar a utilização concomitante de diuréticos da ansa.

#### População pediátrica

Embora os dados disponíveis sejam limitados, prevê-se que as mesmas interações possam ocorrer na população pediátrica.

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

#### Gravidez

A segurança deste medicamento na utilização durante a gravidez humana não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados e, consequentemente, a sua administração a mulheres grávidas e mulheres a amamentar, deverá ser efetuada com precaução. Está demonstrado que os produtos de IVIg atravessam a placenta, e em maior proporção durante o terceiro trimestre. A experiência clínica existente com as imunoglobulinas revela que não são de esperar efeitos nefastos no curso da gravidez ou no feto e no recém-nascido.

Estudos experimentais do excipiente L-prolina efetuados em animais não revelaram toxicidade direta ou indireta que afetasse a gravidez ou o desenvolvimento embrionário ou fetal.

#### Amamentação

As imunoglobulinas são excretadas no leite e podem contribuir para proteger o recém-nascido de agentes patogénicos que entram através das mucosas.

#### Fertilidade

A experiência clínica com imunoglobulinas sugere não serem de esperar quaisquer efeitos nocivos sobre a fertilidade.

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

Os efeitos de Privigen sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos, por exemplo tonturas (ver secção 4.8). Os doentes que sofrerem reações adversas durante o tratamento devem aguardar a sua resolução antes de conduzir ou utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

Podem ocorrer ocasionalmente reações adversas, tais como arrepios, cefaleias, tonturas, febre, vômitos, reações alérgicas, náuseas, artralgias, diminuição da tensão sanguínea e dores moderadas nas costas, associadas à administração intravenosa de imunoglobulina humana.

A imunoglobulina normal humana pode provocar em casos raros uma queda súbita da tensão sanguínea e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo nos casos em que o doente não tenha apresentado hipersensibilidade numa administração anterior.

Com a administração da imunoglobulina normal humana, têm sido observados casos de meningite asséptica reversível e casos raros de reações cutâneas transitórias (incluindo lúpus eritematoso cutâneo - frequência desconhecida).

Observaram-se reações hemolíticas reversíveis em doentes, sobretudo naqueles com grupos sanguíneos A, B e AB em tratamento imunomodulador. Raramente, pode desenvolver-se anemia hemolítica que exija transfusão após uma dose elevada de tratamento com IVIg (ver a secção 4.4).

Têm sido observados aumentos do nível sérico da creatinina e/ou insuficiência renal aguda.

Muito raramente: Lesão traumática pulmonar aguda relacionada com transfusão (TRALI) e reações tromboembólicas, tais como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar e trombose venosa profunda.

#### Lista tabelada das reações adversas

Foram realizados sete estudos clínicos com Privigen, que incluíram doentes com IDP, PTI e PDIC. No estudo de referência de IDP foram recrutados e tratados com Privigen 80 doentes. Destes, 72 concluíram os 12 meses de tratamento. Na extensão do estudo de IDP, foram incluídos e tratados com Privigen 55 doentes. Um outro estudo clínico incluiu 11 doentes com IDP no Japão. Dois estudos de PTI foram realizados com 57 doentes cada. Os dois estudos de PDIC foram realizados com 28 e 207 doentes, respetivamente.

As reações adversas ao medicamento (RAMs) observadas nos sete estudos clínicos foram, na sua maioria, de natureza ligeira a moderada.

Na tabela seguinte é apresentada uma visão global das RAMs observadas nos sete estudos clínicos, categorizadas de acordo com a Convenção MedDRA de Sistemas de Órgãos (CSO), Nível de Termo Preferencial (PT) e frequência.

As frequências foram avaliadas de acordo com as seguintes convenções: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Muito raros ( $< 1/10.000$ ). Para as RAMs notificadas espontaneamente após a comercialização, a frequência reportada é categorizada como desconhecida.

Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de frequência.

<b>Classes de sistemas de órgãos MedDRA (CSO)</b>	<b>Reação Adversa</b>	<b>Frequência por doente</b>	<b>Frequência por perfusão</b>
Infecções e infestações	Meningite assética	Pouco frequente	Raro
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia, hemólise (incluindo anemia hemolítica) <sup>b</sup> , leucopenia	Frequentes	Pouco frequentes
	Anisocitose (incluindo microcitose),	Pouco frequente	Pouco frequente
	Trombocitose		Raro
	Diminuição da contagem de neutrófilos	Desconhecida	Desconhecida
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Frequente	Pouco frequente
	Choque anafilático	Desconhecida	Desconhecida
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia (incluindo cefaleia de sinusopatia, enxaqueca, mal-estar da cabeça, cefaleia de tensão)	Muito frequentes	Muito frequentes
	Tonturas (incluindo vertigens)	Frequentes	Pouco frequentes
	Sonolência	Pouco frequentes	Pouco frequente
	Tremores		Raros
Cardiopatias	Palpitações, taquicardia	Pouco frequentes	Raros
Vasculopatias	Hipertensão, rubor (incluindo afrontamentos, hiperemia),	Frequentes	Pouco frequentes
	Hipotensão		Raro
	Eventos tromboembólicos, vasculite (incluindo vasculopatia periférica)	Pouco frequentes	Raros
	Lesão traumática pulmonar aguda relacionada com a transfusão	Desconhecida	Desconhecida
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia (incluindo dor no peito, desconforto no peito, respiração dolorosa)	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Náuseas, vômitos, diarreia	Frequentes	Frequentes
	Dor abdominal		Pouco frequente
Afeções hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Frequente	Raro
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Afeções da pele (incluindo erupção cutânea, prurido, urticária), eritema máculo-papular, eritema, esfoliação da pele	Frequentes	Frequentes

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia (incluindo espasmos musculares, rigidez musculosquelética, dor musculosquelética)	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias	Proteinúria, creatininemia aumentada	Pouco frequentes	Raros
	Insuficiência renal aguda	Desconhecida	Desconhecida
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor (incluindo dor nas costas, dor na extremidade, artralgia, dor no pescoço, dor facial), pirexia (incluindo arrepios), doença do tipo gripal (incluindo nasofaringite, dor faringolaríngea, formação de vesículas orofaríngeas, aperto na garganta)	Muito frequentes	Frequentes
	Fadiga	Frequentes	Frequente
	Astenia (incluindo fraqueza muscular)		Pouco frequente
	Dor no local da injeção (incluindo desconforto no local da perfusão)	Pouco frequente	Raro
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição da hemoglobina (incluindo diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, diminuição do hematócrito), teste de Coombs (direto) positivo, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, lactato desidrogenase no sangue aumentada	Frequentes	Pouco frequentes

<sup>b</sup> A frequência é calculada com base nos estudos completados antes da implementação do passo de redução de isoaglutininas por Cromatografia de Imunoafinidade (CIA) no fabrico do Privigen. Num Estudo de Segurança Pós-Autorização (PASS): “Utilização de Privigen e Anemia Hemolítica em Adultos e Crianças e Perfil de Segurança do Privigen em Crianças com PDIC – Estudo Observacional num Coorte Baseado no Hospital nos EUA”, avaliaram-se os dados de 7.759 doentes que receberam Privigen tendo sido identificados 4 casos de anemia hemolítica após a CIA versus 9.439 doentes que receberam Privigen tendo sido identificados 47 casos de anemia hemolítica antes da CIA (base); foi demonstrada uma redução de 89% estatisticamente significativa na taxa global de uma anemia hemolítica provável com base num rácio da taxa de incidência de 0,11 ajustada para um quadro de internamento/ambulatório, idade, género, dose de Privigen e indicação para a utilização de Privigen (unilateral, valor de  $p <0,01$ ). Os casos de provável anemia hemolítica foram definidos por uma Classificação Internacional da Doença (ICD)-9 ou ICD-10 o código de alta hospitalar específico para a anemia hemolítica. Possíveis casos de anemia hemolítica consistiram numa reação inespecífica à transfusão identificada através dos códigos de alta hospitalar ICD-9 ou ICD-10 ou através da revisão das descrições das altas hospitalares numa associação temporal com a haptoglobina, um teste de antiglobulina direto ou indireto realizado no contexto de anemia hemolítica.

Relativamente à segurança no que diz respeito a agentes transmissíveis e para detalhes adicionais sobre os fatores de risco, ver secção 4.4.

#### População pediátrica

Nos estudos clínicos de Privigen com doentes pediátricos, a frequência, a natureza e a gravidade das reações adversas não diferiram entre crianças e adultos. Nos relatórios pós-comercialização, verifica-se que a proporção de casos de hemólise para todas as notificações de casos que ocorrem em crianças é ligeiramente mais elevada do que nos adultos. Consultar a secção 4.4 para obter detalhes sobre fatores de risco e recomendações de monitorização.

#### 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](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

A sobredosagem pode originar uma sobrecarga de fluidos e hiperviscosidade, particularmente em doentes em risco, incluindo doentes idosos ou doentes com insuficiência cardíaca ou renal.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

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

A imunoglobulina normal humana contém principalmente a imunoglobulina G (IgG) funcionalmente intacta com um largo espelho de anticorpos contra agentes infeciosos.

A imunoglobulina normal humana contém os anticorpos IgG presentes na população normal. É geralmente preparada a partir de reservas de plasma de não menos de 1000 dadores. Possui uma distribuição de subclasses de imunoglobulina G aproximadamente proporcional à existente no plasma humano nativo. Doses adequadas deste medicamento podem restaurar os níveis de imunoglobulina G anormalmente baixos para valores normais e ajudar assim contra as infecções.

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

A segurança e a eficácia de Privigen foram avaliadas em 7 estudos multicéntricos, abertos e prospectivos com um único braço realizados na Europa (estudos de PTI, IDP e PDIC), Japão (estudos de IDP e PDIC) e EUA (estudos de IDP e PDIC).

Dados de segurança adicionais foram recolhidos num Estudo de Segurança Pós-Autorização (PASS), um estudo multicéntrico observacional em doentes com várias condições imunológicas realizado nos EUA.

#### *IDP*

O estudo de referência na IDP incluiu um total de 80 doentes com idades compreendidas entre os 3 e os 69 anos. Dezanove crianças (3 aos 11 anos), 12 adolescentes (12 aos 16 anos) e 49 adultos foram tratados com Privigen durante 12 meses. Foram administradas 1038 perfusões, 272 (em 16 doentes) no ciclo terapêutico de 3 semanas e 766 (em 64 doentes) no ciclo terapêutico de 4 semanas. As doses medianas administradas durante os ciclos de tratamento de 3 semanas e 4 semanas foram praticamente idênticas entre si (428,3 vs. 440,6 mg de IgG/ kg pc).

O estudo de extensão na IDP incluiu um total de 55 doentes com idades compreendidas entre os 4 e os 81 anos. Treze crianças (3 aos 11 anos), 8 adolescentes (12 aos 15 anos) e 34 adultos foram tratados com Privigen durante 29 meses. Foram administradas 771 perfusões e a dose mediana administrada foi de 492,3 mg de IgG/kg pc.

#### *PTI*

No estudo de referência na PTI, no total 57 doentes com idades compreendidas entre os 15 e os 69 anos foram tratados com 2 perfusões de Privigen para um total de 114 perfusões. A dose programada de 1 g/kg pc por perfusão foi rigorosamente cumprida em todos os doentes (mediana 2 g de IgG/kg pc).

No segundo estudo na PTI, 57 doentes com PTI (contagens de plaquetas iniciais  $\leq 30 \times 10^9/l$ ) com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos foram tratados com Privigen na dose de 1 g/kg de peso corporal. No dia 3, os doentes podiam receber uma segunda dose de 1 g/kg peso corporal; para os doentes com uma contagem de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$  no dia 3 esta segunda dose era obrigatória. De um modo geral, em 42 indivíduos (74 %) a contagem de plaquetas aumentou pelo menos uma vez para  $\geq 50 \times 10^9/l$  no espaço de 6 dias após a primeira perfusão, o que se encontrava dentro dos limites esperados. Uma segunda dose em indivíduos com contagens de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  após a primeira dose, proporcionou um benefício adicional relevante em termos de aumentos nas contagens de plaquetas mais elevados e prolongados em comparação com uma dose única. Em indivíduos com contagens de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$  após a primeira dose, 30% apresentaram uma resposta na contagem de plaquetas de  $\geq 50 \times 10^9/l$  após a segunda dose obrigatória.

#### *PDIC*

No primeiro estudo PDIC, um ensaio multicêntrico aberto, prospetivo (estudo PRIMA sobre o impacto de Privigen na mobilidade e na autonomia), 28 doentes (13 indivíduos já previamente tratados com IVIg e 15 indivíduos não tratados previamente com IVIg) foram tratados com uma dose de carga de Privigen de 2 g/kg pc, administrada ao longo de 2-5 dias, seguida de 6 doses de manutenção de 1 g/kg pc ao longo de 1-2 dias, a cada três semanas. Os doentes anteriormente tratados foram retirados do tratamento com IVIg até confirmação do agravamento antes de iniciarem o tratamento com Privigen. Na escala INCAT (Causa e Tratamento da Neuropatia Inflamatória) de 10 pontos ajustada, observou-se uma melhoria clinicamente significativa de pelo menos 1 ponto acima do valor basal até à 25.<sup>a</sup> semana de tratamento em 17 de 28 doentes. A taxa de resposta terapêutica na escala INCAT foi de 60,7% (intervalo de confiança de 95% [42,41; 76,4]). Nove doentes responderam ao tratamento após receberem a dose de indução inicial até à 4<sup>a</sup> semana, 16 doentes responderam ao tratamento até à 10.<sup>a</sup> semana.

A força muscular, medida pela pontuação MRC (Medical Research Council) melhorou 6,9 pontos (intervalo de confiança de 95% [4,11; 9,75]) em todos os doentes; 6,1 pontos (intervalo de confiança de 95% [2,72; 9,44]) em doentes anteriormente tratados e 7,7 pontos (intervalo de confiança de 95% [2,89; 12,44]) em doentes não tratados. A taxa de doentes que responderam ao MRC, com um aumento de pelo menos 3 pontos, foi de 84,8%, sendo semelhante em doentes anteriormente tratados (81,5% [58,95; 100,00]) e em doentes não tratados (86,7% [69,46; 100,00]).

Nos doentes sem resposta segundo a escala INCAT, a força muscular melhorou 5,5 pontos (intervalo de confiança de 95% [0,6; 10,2]) relativamente aos doentes com resposta terapêutica na escala INCAT (7,4 pontos (intervalo de confiança [4,0; 11,7])).

Num segundo ensaio multicêntrico randomizado, prospetivo, controlado por placebo (Polineuropatia e Tratamento com Hizentra, estudo PATH), 207 indivíduos com PDIC foram tratados com Privigen na fase de pré-randomização do estudo. Todos os indivíduos com um pré-tratamento com IVIg de pelo menos 8 semanas e com uma dependência de IVIg confirmada por uma deterioração clinicamente evidente durante uma fase de suspensão da IVIg até 12 semanas, receberam uma dose de carga de Privigen de 2 g/kg pc seguida de até 4 doses de manutenção de Privigen de 1 g/kg pc com intervalos de 3 semanas até 13 semanas.

Após a deterioração clínica durante a fase de retirada da IVIg, a melhoria clínica da PDIC foi primeiramente definida por uma diminuição  $\geq 1$  ponto na pontuação da escala INCAT ajustada. Medidas adicionais de melhoria da PDIC foram um aumento  $\geq 4$  pontos na pontuação da R-ODS (Rasch-built Overall Disability Scale), um aumento médio na força de preensão  $\geq 8$  kPa, ou um aumento  $\geq 3$  pontos no somatório da pontuação MRC. De um modo geral, 91 % dos indivíduos (188 doentes) apresentaram uma melhoria em pelo menos um dos critérios acima até à semana 13. Com a pontuação INCAT ajustada, a taxa de resposta na semana 13 foi de 72.9 % (151 / 207 doentes), com 149 doentes a responder logo na semana 10. Num total de 207 doentes, 43 alcançaram uma

melhoria no estado da PDIC avaliada pela pontuação INCAT ajustada, em comparação com o estado da sua PDIC quando entraram no estudo.

A melhoria média no final do período de tratamento em comparação com a consulta de referência foi de 1,4 pontos no PRIMA (1,8 pontos nos indivíduos pré-tratados com IVIg) e 1,2 pontos no estudo PATH.

No PRIMA, a percentagem de resposta na pontuação global do Medical Research Council (MRC) (definida como um aumento  $\geq$  3 pontos) foi de 85 % (87 % nos não tratados com IVIg e 82 % nos pré-tratados com IVIg) e 57 % no PATH. O tempo médio global para a primeira resposta no somatório da pontuação MRC no PRIMA foi de 6 semanas (6 semanas nos não tratados com IVIg e 3 semanas nos pré-tratados com IVIg) e 9,3 semanas no PATH. O somatório da pontuação MRC no PRIMA aumentou em 6,9 pontos (7,7 pontos nos não tratados com IVIg e 6,1 pontos nos pré-tratados com IVIg) e 3,6 pontos no PATH.

A força de preensão da mão dominante melhorou em 14,1 kPa (17,0 kPa nos indivíduos não tratados com IVIg e 10,8 kPa nos pré-tratados com IVIg) no estudo PRIMA, enquanto que no PATH a força de preensão da mão dominante melhorou em 12,2 kPa. Para a mão não dominante observaram-se resultados semelhantes nos estudos PRIMA e PATH.

O perfil de eficácia e segurança nos doentes com PDIC nos estudos PRIMA e PATH foram globalmente comparáveis.

#### *Estudo de Segurança Pós-Autorização (PASS)*

Num Estudo de Segurança Pós-Autorização (PASS), observacional realizado num coorte baseado no hospital foi avaliado o risco de anemia hemolítica após a terapêutica com Privigen em doentes com várias condições imunológicas desde 1 de janeiro de 2008 até 30 de abril de 2019. O risco de anemia hemolítica foi avaliado antes (base) e após a implementação de uma medida de minimização do risco, a introdução do passo de Cromatografia de Imunoafinidade (CIA) no processo de fabrico do Privigen. Os casos prováveis de anemia hemolítica foram definidos pelos códigos de alta hospitalar ICD-9 ou ICD-10 específicos para a anemia hemolítica. (Possíveis casos de anemia hemolítica consistiram numa reação inespecífica à transfusão identificada através dos códigos de alta hospitalar ICD-9 ou ICD-10 ou através da revisão das descrições das altas hospitalares numa associação temporal com a haptoglobina, um teste de antiglobulina direto ou indireto realizado no contexto de anemia hemolítica).

Após a implementação do passo de CIA e em comparação com a base, foi observada uma redução estatisticamente significativa de 89% na anemia hemolítica (com base num rácio da taxa de incidência de 0,11 ajustada para um quadro de internamento/ambulatório, idade, género, dose de Privigen e indicação para a utilização de Privigen; unilateral valor de p <0,01).

	<b>Base</b>	<b>CIA</b>
Período <sup>◊</sup>	1 janeiro 2008-31 dezembro 2012	1 outubro 2016-30 abril 2019
Mediana dos títulos anti-A <sup>‡</sup>	1:32	1:8
Mediana dos títulos anti-B <sup>‡</sup>	1:16	1:4
Casos prováveis de anemia hemolítica <sup>ª</sup>	47	4
Número de doentes (n)	n=9439	n=7759
Taxa bruta de incidência de provável anemia hemolítica <sup>ª</sup> por 10.000 doente-dias em risco	0,74 IC 95% <sup>&amp;</sup> : 0,54-0,98	0,08 IC 95%: 0,02-0,20
Taxa de incidência de redução de provável anemia hemolítica <sup>ª</sup> versus a base	-	89%
Rácio da taxa de incidência ajustada <sup>§</sup> para a anemia hemolítica versus a base	-	0,11 IC 95%: 0,04-0,31, Unilateral valor p: <0,01

<sup>◊</sup>A exclusão de dadores de plasma de sangue humano com títulos de anti-A elevados realizada entre 1 de outubro de 2013 e 31 de dezembro de 2015 como medida inicial de minimização do risco para anemia hemolítica indicou uma redução de 38% na incidência de provável anemia hemolítica versus a base e foi subsequentemente substituída pelo passo de CIA no processo de fábrica do Privigen, conforme acima indicado.

<sup>‡</sup>Mediana dos títulos de isoaglutininas medidos pelo método do teste direto de acordo com a F. Eur.

<sup>ª</sup>Caso provável de anemia hemolítica: definido pelos códigos de alta hospitalar ICD-9 ou ICD-10 específicos para a anemia hemolítica e pela ocorrência durante o intervalo de tempo desde a primeira perfusão até 30 dias após a última perfusão, se foi administrada >1 perfusão de Privigen

<sup>&</sup>Intervalo de confiança

<sup>§</sup>Ajustada para: quadro de hospitalização/ambulatório, idade, género, dose de Privigen e indicação para a utilização de Privigen

A redução na taxa de incidência de provável anemia hemolítica após a implementação da CIA versus a base foi particularmente acentuada em doentes tratados com doses de Privigen  $\geq 0,75$  g/kg pc.

Adicionalmente, foram identificados 28 doentes pediátricos <18 anos de idade com PDIC ao longo de todo o período do estudo desde 1 de janeiro de 2008 e 30 de abril de 2019. De um total de 486 administrações de Privigen, nenhum doente pediátrico com PDIC apresentou anemia hemolítica, SMA, insuficiência renal aguda, reação anafilática grave ou evento tromboembólico. Dois doentes tiveram uma reação anafilática moderada, correspondente a 0,4% de todas as administrações de Privigen.

#### População pediátrica

Não foram observadas diferenças nas propriedades farmacodinâmicas e no perfil de segurança entre os doentes adultos e pediátricos dos estudos.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

#### Absorção

A imunoglobulina normal humana fica imediata e completamente biodisponível na circulação do recetor após a administração intravenosa.

#### Distribuição

Distribui-se com relativa rapidez entre o plasma e o líquido extravascular; após aproximadamente 3–5 dias, o equilíbrio é atingido entre os compartimentos intra e extravascular.

#### Eliminação

A cisão da IgG e dos complexos de IgG verifica-se nas células do sistema reticuloendotelial. A semivida pode variar de doente para doente. Os parâmetros farmacocinéticos de Privigen foram determinados num estudo clínico em doentes com IDP (ver secção 5.1). Vinte e cinco doentes (com

idades entre os 13–69 anos) participaram na avaliação farmacocinética. Neste estudo, a semi-vida média de Privigen em doentes com IDP foi de 36,6 dias. Numa extensão deste estudo, treze doentes com IDP (com idades entre os 3 e os 65 anos), participaram num sub-estudo de farmacocinética. Os resultados deste estudo revelam que a mediana da semi-vida de Privigen é de 31,1 dias (ver tabela seguinte).

#### **Parâmetros farmacocinéticos de Privigen em doentes com IDP**

Parâmetro	Estudo de referência (N = 25) <b>ZLB03_002CR</b> Média (intervalo)	Estudo de extensão (N = 13) <b>ZLB05_006CR</b> Mediana (Intervalo)
C <sub>máx</sub> (pico, g/l)	23,4 (10,4–34,6)	26,3 (20,9–32,9)
C <sub>min</sub> (mínimo, g/l)	10,2 (5,8–14,7)	12,3 (10,4–18,8) (calendário de 3 semanas) 9,4 (7,3–13,2) (calendário de 4 semanas)
t <sub>½</sub> (dias)	36,6 (20,6–96,6)	31,1 (14,6–43,6)

C<sub>máx</sub>, concentração sérica máxima; C<sub>min</sub>, concentração sérica mínima (nível mínimo); t<sub>½</sub>, semi-vida de eliminação

#### População pediátrica

Não foram observadas diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre os doentes adultos e pediátricos com IDP dos estudos. Não existem dados sobre as propriedades farmacocinéticas em doentes pediátricos com PDIC.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

As imunoglobulinas são um componente normal do corpo humano. A Prolina é um aminoácido fisiológico e não essencial.

A segurança de Privigen foi avaliada em vários estudos pré-clínicos, com referência particular ao excipiente Prolina. Alguns estudos publicados relativos a hiperprolinemia demonstraram que doses elevadas de Prolina a longo prazo exercem efeitos sobre o desenvolvimento cerebral em ratos muito jovens. Contudo, em estudos em que a dosagem foi concebida para refletir as indicações clínicas de Privigen, não foram observados efeitos sobre o desenvolvimento cerebral. Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança e de toxicidade.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

L-prolina

Água para preparações injetáveis

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, veículos ou solventes, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

#### Estabilidade após a primeira abertura:

Logo que o frasco para injetáveis tenha sido perfurado, o seu conteúdo deve ser utilizado de imediato. Uma vez que a solução não contém conservantes, Privigen deve ser perfundido imediatamente.

#### Estabilidade após diluição:

Caso o produto seja diluído para concentrações mais baixas (ver secção 6.6), recomenda-se o uso imediato após a diluição. A estabilidade de Privigen durante o uso após a diluição com uma solução de glicose a 5% para uma concentração final de 50 mg/ml (5%) foi demonstrada durante 10 dias a 30 °C; no entanto, não foi estudado o aspetto de contaminação microbiana.

### **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 após a primeira abertura do frasco do medicamento e após diluição, ver secção 6.3.

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

25 ml de solução num único frasco para injetáveis (vidro tipo I), com uma rolha (elastomérica), uma cápsula de fecho (encaixe de alumínio), um disco de abertura fácil (plástico), rótulo com suporte integrado.

50 ou 100 ml da solução num único frasco para injetáveis (vidro tipo I ou II), com uma rolha (elastomérica), uma cápsula de fecho (encaixe de alumínio), um disco de abertura fácil (plástico), rótulo com suporte integrado.

200 ou 400 ml de solução num único frasco para injetáveis (vidro tipo II), com uma rolha (elastomérica), uma cápsula de fecho (encaixe de alumínio), um disco de abertura fácil (plástico), rótulo com suporte integrado.

#### Apresentações

1 frasco para injetáveis (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml ou 40 g/400 ml),  
3 frascos para injetáveis (10 g/100 ml ou 20 g/200 ml).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

Privigen é fornecido na forma de uma solução pronta a utilizar em frascos para injetáveis de utilização única. Deve deixar-se este medicamento atingir a temperatura ambiente (25°C) antes da utilização. Deve utilizar-se uma linha de perfusão ventilada para a administração de Privigen. É permitida a lavagem dos tubos de perfusão com soro fisiológico ou solução de glucose a 5%. Fure sempre a rolha no centro, dentro da área marcada.

A solução deve ser límpida ou ligeiramente opalescente e incolor a amarela pálida. As soluções que apresentem turvação ou possuam depósitos não devem ser utilizadas.

Caso se pretenda a diluição, deve utilizar-se solução de glicose a 5%. Para a obtenção de uma solução de imunoglobulina de 50 mg/ml (5%), Privigen 100 mg/ml (10%) deve ser diluído com um volume igual de solução de glicose a 5%. Tem de ser estritamente observada a técnica assética durante a diluição de Privigen.

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

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

CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
D-35041 Marburg  
Alemanha

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

EU/1/08/446/001  
EU/1/08/446/002  
EU/1/08/446/003  
EU/1/08/446/004  
EU/1/08/446/005  
EU/1/08/446/006  
EU/1/08/446/007

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

Data da primeira autorização: 25 de Abril de 2008  
Data da primeira renovação: 28 de Novembro de 2017

## **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**

**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

CSL Behring AG  
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22  
Suíça

ou

CSL Behring (Australia) Pty Ltd  
189-209 Camp Road  
Broadmeadows, Vic 3047, Austrália

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
D-35041 Marburg  
Alemanha

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

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

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

• **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/EC, 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/EC 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).
- Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

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

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **EMBALAGEM EXTERIOR**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Privigen 100 mg/ml solução para perfusão  
imunoglobulina normal humana (IVIg)

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

1 ml contém:

Imunoglobulina normal humana 100 mg  
Pureza da IgG ..... ≥ 98%  
IgA ..... ≤ 25 microgramas

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Será colocado no canto superior direito do lado principal da caixa para indicar o conteúdo e o volume total do recipiente

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: L-prolina, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.  
Consultar o folheto informativo para mais informações.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão (10%)

Contém 1 frasco para injetáveis.

Contém 3 frascos para injetáveis.

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para utilização por 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**

EXP

**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**

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

CSL Behring GmbH

D-35041 Marburg

Alemanha

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

EU/1/08/446/001 5 g/50 ml

EU/1/08/446/002 10 g/100 ml

EU/1/08/446/003 20 g/200 ml

EU/1/08/446/004 2,5 g/25 ml

EU/1/08/446/005 10 g/100 ml (apresentação de 3 frascos para injectáveis)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (apresentação de 3 frascos para injectáveis)

EU/1/08/446/007 40 g/400 ml

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**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**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Privigen 100 mg/ml solução para perfusão  
imunoglobulina normal humana (IVIg)

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

1 ml contém:

Imunoglobulina normal humana 100 mg. Pureza da IgG ≥ 98%. IgA ≤ 25 microgramas.

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Será colocado no canto superior direito do rótulo para indicar o conteúdo e o volume total do recipiente

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

L-prolina, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão (10%)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para utilização por 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**

EXP

## **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 FOR CASO DISSO**

## **11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg, Alemanha

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

EU/1/08/446/001 5 g/50 ml

EU/1/08/446/002 10 g/100 ml

EU/1/08/446/003 20 g/200 ml

EU/1/08/446/004 2,5 g/25 ml

EU/1/08/446/005 10 g/100 ml (apresentação de 3 frascos para injectáveis)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (apresentação de 3 frascos para injectáveis)

EU/1/08/446/007 40 g/400 ml

## **13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

## **14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

## **16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Privigen 100 mg/ml (10%) solução para perfusão imunoglobulina normal humana (IVIg)

**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 ou profissional de saúde.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou profissional de saúde.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Privigen e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Privigen lhe ser administrado
3. Como utilizar Privigen
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Privigen
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Privigen e para que é utilizado

##### O que é Privigen

Privigen pertence a uma classe de medicamentos denominados imunoglobulinas humanas normais. As imunoglobulinas são também conhecidas como anticorpos e são proteínas do sangue que ajudam o seu corpo a combater infecções.

##### Como funciona Privigen

Privigen contém imunoglobulinas que foram preparadas a partir do sangue de pessoas saudáveis. O medicamento funciona exatamente da mesma maneira que as imunoglobulinas naturalmente presentes no sangue humano.

##### Para que é utilizado o Privigen

Privigen é utilizado para o tratamento de adultos e crianças (0-18 anos) nas seguintes situações:

- A) Para aumentar níveis anormalmente baixos de imunoglobulinas no sangue até obtenção de níveis normais (terapêutica de substituição):
1. Doentes que nasceram com incapacidade ou capacidade reduzida de produzir imunoglobulinas (imunodeficiências primárias (IDP)).
  2. Doentes com imunodeficiências adquiridas (IDS) que sofrem de infecções graves ou recorrentes, com tratamento antimicrobiano ineficaz e com falta comprovada do anticorpo específico ou um IgG nível sérico <4 g/l.
- B) Para tratar determinados distúrbios inflamatórios (imunomodulação). Existem 5 grupos:
1. Doentes que não possuem plaquetas sanguíneas suficientes (trombocitopenia imunitária primária (PTI)) e que possuam um elevado risco de hemorragia ou que tenham uma cirurgia marcada para um futuro próximo.
  2. Doentes com síndrome de Guillain-Barré. Trata-se de uma doença aguda que é caracterizada pela inflamação dos nervos periféricos, que provoca uma fraqueza muscular grave principalmente nas pernas e nos membros superiores.

3. Doentes com doença de Kawasaki. Trata-se de uma doença aguda que afeta especialmente crianças pequenas. É caracterizada por inflamação dos vasos sanguíneos em todo o corpo.
4. Doentes com polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica (DPIC). Trata-se de uma doença crónica que é caracterizada por inflamação dos nervos periféricos, que provoca fraqueza muscular e/ou dormência, sobretudo nas pernas e membros superiores.
5. Doentes com neuropatia motora multifocal (NMM). Esta é uma doença dos nervos motores de progressão lenta com fraqueza nos braços e nas pernas.

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

→ Leia esta secção atentamente. A informação fornecida deve ser tida em consideração, tanto por si como pelo seu médico, antes de Privigen lhe ser administrado.

### **NÃO utilize Privigen**

- se tem alergia às imunoglobulinas humanas ou à prolina.
- se desenvolveu anticorpos contra as imunoglobulinas do tipo IgA no sangue.
- se sofre de hiperprolinemia de tipo I ou II (uma doença genética que provoca níveis demasiado altos do aminoácido prolina no sangue). Este é um distúrbio extremamente raro. São conhecidas apenas algumas famílias com esta doença a nível mundial.

### **Advertências e precauções**

#### Que circunstâncias aumentam o risco de ter efeitos indesejáveis?

- Informe o seu médico ou profissional de saúde antes do tratamento se alguma das circunstâncias indicadas abaixo se aplicar a si:
- Recebe este medicamento em doses elevadas, quer em 1 dia ou ao longo de vários dias, e o seu grupo sanguíneo é A, B ou AB e/ou tem uma doença inflamatória subjacente. Nestas circunstâncias, há relatos frequentes de que as imunoglobulinas aumentam o risco de destruição dos glóbulos vermelhos (hemólise).
  - Tem excesso de peso, idade avançada, diabetes, esteve acamado durante muito tempo, tem tensão arterial elevada, tem um volume de sangue baixo (hipovolemia), tem problemas nos vasos sanguíneos (doenças vasculares), tem um aumento da tendência de coagulação do sangue (trombofilia ou episódios trombóticos) ou tem uma doença ou problema que faz com que o sangue fique mais espesso (sangue hiperviscoso). Nestas circunstâncias, as imunoglobulinas podem aumentar o risco de ataque cardíaco (infarto cardíaco), AVC, coágulos de sangue nos pulmões (embolia pulmonar) ou bloqueio de uma veia da perna, embora apenas muito raramente.
  - É diabético. Ainda que Privigen não contenha açúcar, poderá ser diluído com uma solução especial de açúcar (glicose a 5%), o que poderá afetar o seu nível de açúcar no sangue.
  - Tem ou teve anteriormente problemas de rins ou toma medicamentos que podem afetar os rins (medicamentos nefrotóxicos). Nestas circunstâncias, as imunoglobulinas podem aumentar o risco de perda rápida grave da função renal (insuficiência renal aguda), embora apenas muito raramente. Ocorreu perda da função renal com desfecho fatal em casos isolados relacionados com hemólise.

#### Que tipo de monitorização é necessária durante a perfusão?

Para sua segurança pessoal, o tratamento com Privigen terá lugar sob a supervisão de um médico ou de um profissional de saúde. Será geralmente observado durante toda a perfusão e durante pelo menos 20 minutos após a mesma. Em determinadas circunstâncias podem ser necessárias precauções especiais. Exemplos dessas circunstâncias são:

- se Privigen lhe for administrado com uma taxa de perfusão elevada *ou*
- se estiver a receber Privigen pela primeira vez ou após um longo intervalo no tratamento (p. ex., vários meses).

Nestes casos será observado atentamente durante toda a perfusão e durante pelo menos 1 hora após a mesma.

### Quando é que pode ser necessário tornar mais lenta ou parar a perfusão?

- Pode ser alérgico (hipersensível) às imunoglobulinas sem o saber. Contudo, as reações alérgicas verdadeiras são raras. Estas podem ocorrer mesmo que já tenha sido anteriormente tratado com imunoglobulinas humanas e as tenha tolerado bem. Em particular, podem ocorrer se tiver desenvolvido anticorpos contra imunoglobulinas do tipo IgA. Nestes casos raros, podem ocorrer reações alérgicas como queda súbita da tensão arterial ou choque (ver também secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).
- Em casos muito raros pode ocorrer lesão traumática pulmonar aguda relacionada com transfusão (TRALI) após o tratamento com imunoglobulinas. Tal provocará uma acumulação de líquido nos espaços do pulmão que contêm ar, a qual não se encontra relacionada com o coração (edema pulmonar não cardiogénico). Reconhecerá a TRALI por sentir uma grave dificuldade em respirar (respiração difícil), pele azulada (cianose), nível de oxigénio no sangue anormalmente baixo (hipoxia), diminuição da pressão arterial (hipotensão) e aumento da temperatura do corpo (febre). De um modo geral, os sintomas surgem durante ou no espaço de 6 horas após o tratamento.
  - ➔ Informe imediatamente o seu médico ou profissional de saúde se notar este tipo de reações durante a perfusão de Privigen. Este decidirá se deve diminuir a taxa da perfusão ou pará-la totalmente.

### Análises ao sangue

- ➔ Informe o seu médico sobre o seu tratamento com Privigen antes de efetuar quaisquer análises ao sangue.

Após Privigen lhe ter sido administrado, os resultados de determinadas análises ao sangue (testes serológicos) podem ficar comprometidos durante algum tempo.

### Informação sobre segurança em termos de infecções

Privigen é produzido a partir de plasma de sangue humano (esta é a parte líquida do sangue).

Quando os medicamentos são produzidos a partir de plasma ou sangue humano, são tomadas determinadas medidas para evitar que se transmitam infecções para os doentes. Estas incluem:

- seleção cuidadosa dos dadores de sangue e plasma, para assegurar que sejam excluídos os que apresentem riscos de serem portadores de infecções,
- a análise de cada dádiva e de reservas de plasma quanto a sinais de vírus/infecções,
- a inclusão de etapas no processamento do sangue ou do plasma que podem inativar ou remover os vírus.

Apesar destas medidas, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, a possibilidade de transmitir a infecção não pode ser excluída por completo. O mesmo também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros tipos de infecções.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para os vírus revestidos, tais como o vírus da imunodeficiência humana (VIH), o vírus da hepatite B e o vírus da hepatite C e para os não revestidos vírus da hepatite A e parvovírus B19.

As imunoglobulinas não têm sido associadas a infecções com hepatite A ou parvovírus B19, possivelmente porque os anticorpos contra estas infecções que estão contidos no medicamento conferem proteção.

- Recomenda-se vivamente que sempre que lhe seja administrada uma dose de Privigen, se registe o nome e o número do lote do medicamento a fim de manter um registo dos lotes utilizados.

### **Outros medicamentos e Privigen**

- ➔ Informe o seu médico ou profissional de saúde se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

A utilização concomitante de medicamentos que aumentam a excreção de água do seu corpo (diuréticos da ansa) deve ser evitada durante o tratamento com Privigen. O seu médico decidirá se deve usar ou continuar o tratamento com diuréticos da ansa.

#### Vacinas

- Informe o médico responsável pela sua vacinação sobre o seu tratamento com Privigen antes de ser vacinado.

Após Privigen lhe ter sido administrado, a eficácia de determinadas vacinas pode ser diminuída. Este tem influência sobre a vacinação com vacinas vivas atenuadas, tais como as vacinas contra o sarampo, a papeira, a rubéola e a varicela. Essas vacinas devem ser adiadas para, pelo menos, 3 meses após a última perfusão de Privigen. No caso da vacina contra o sarampo, esta redução pode persistir durante até um ano. Por isso, o médico responsável pela vacinação deve controlar a eficiência da vacina contra o sarampo.

#### **Gravidez e amamentação**

- Informe o seu médico ou profissional de saúde se estiver grávida, planeia engravidar ou estiver a amamentar. O seu médico decidirá se Privigen lhe pode ser administrado durante a gravidez ou enquanto estiver a amamentar.

No entanto, têm sido utilizados medicamentos que contêm anticorpos em mulheres grávidas e a amamentar. A experiência a longo prazo demonstrou que não são de esperar efeitos nefastos no decurso da gravidez ou sobre o recém-nascido.

Se Privigen lhe for administrado enquanto estiver a amamentar, os anticorpos neste medicamento também serão encontrados no leite materno. Assim, o seu bebé também pode receber os anticorpos protetores.

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

Os doentes podem apresentar efeitos, tais como, tonturas ou náuseas, durante o tratamento com Privigen, que podem afetar a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas. Se tal acontecer, não deve conduzir veículos ou utilizar máquinas até que os efeitos desapareçam.

#### **Privigen contém prolína**

Não pode utilizá-lo se sofrer de hiperprolinemia (ver também secção 2 “O que precisa de saber antes de Privigen lhe ser administrado”).

- Informe o seu médico antes do tratamento.

#### **Teor em sódio**

Este medicamento contém menos de 2,3 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em 100 ml. Isto é equivalente a 0,12% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

### **3. Como utilizar Privigen**

Privigen destina-se apenas a ser administrado por perfusão numa veia (perfusão intravenosa). É habitualmente administrado pelo seu médico ou profissional de saúde.

O seu médico calculará a dose correta para si tendo em conta o seu peso, as circunstâncias específicas indicadas na secção 2 “Advertências e precauções” e a resposta ao tratamento. O cálculo da dose para crianças e doentes jovens não é diferente do dos adultos. No início da perfusão, Privigen ser-lhe-á administrado com uma taxa de perfusão lenta. Se o tolerar bem, o seu médico pode aumentar gradualmente a taxa de perfusão.

#### **Se lhe for administrado mais Privigen do que deveria**

A sobredosagem é muito improvável porque Privigen é habitualmente administrado sob supervisão médica. Se, apesar disso, lhe for administrado mais Privigen do que deveria, o seu sangue pode tornar-se demasiado espesso (hiperviscosidade), o que poderá aumentar o risco de desenvolvimento de coágulos sanguíneos. Isto pode acontecer particularmente se for um doente de risco, por exemplo, se tiver idade avançada ou se sofrer de uma doença do coração ou do rim. Informe o seu médico se sabe que tem problemas médicos.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis possíveis podem ser reduzidos ou mesmo evitados com a perfusão de Privigen a uma taxa de perfusão lenta. Estes efeitos indesejáveis podem ocorrer mesmo que tenha anteriormente recebido imunoglobulinas humanas e as tenha tolerado bem.

Em casos raros e isolados, foram descritos os seguintes efeitos indesejáveis com preparações de imunoglobulinas:

- reações de hipersensibilidade graves, tais como queda súbita da tensão arterial ou choque anafilático (p. ex., pode sentir a cabeça a andar à roda, tonturas, sensação de desmaio quando se levanta, mãos e pés frios, sensação de batimentos cardíacos anormais ou dor no peito, ou visão enevoada), mesmo que não tenha demonstrado hipersensibilidade em perfusões anteriores,
  - ➔ Informe imediatamente o seu médico ou profissional de saúde se notar este tipo de sinais durante a perfusão de Privigen. Este decidirá se deve diminuir a taxa de perfusão ou pará-la totalmente.
- formação de coágulos sanguíneos que podem ser levados na circulação sanguínea (reações tromboembólicas) e que podem resultar em, p. ex., enfarte do miocárdio (p. ex., quando tem uma dor súbita no peito ou falta de ar), AVC (p. ex., quando subitamente sofre de fraqueza muscular, tem uma perda de sensação e/ou de equilíbrio, diminuição do estado de alerta ou dificuldade em falar), coágulos de sangue nas artérias dos pulmões (p. ex., quando tem dor no peito, dificuldade em respirar ou está a tossir sangue), trombose venosa profunda (p. ex., quando tem vermelhidão, sensação de calor, dor, sensibilidade ao toque ou inchaço numa ou em ambas as pernas),
- dor no peito, desconforto no peito, respiração dolorosa devido a lesão traumática pulmonar aguda relacionada com transfusão (TRALI)
  - ➔ Informe imediatamente o seu médico ou profissional de saúde se tiver algum dos sintomas acima. Qualquer pessoa que apresente estes sintomas deve ser imediatamente transportada para um serviço de urgência hospitalar para avaliação e tratamento.
- meningite não infeciosa temporária (meningite asséptica reversível),
  - ➔ Informe imediatamente o seu médico ou profissional de saúde se apresentar algum dos seguintes simtomas: dor de cabeça grave, pescoço rígido, sonolência, febre, sensibilidade aumentada do olho à luz (fotofobia), náuseas e vômitos após receber imunoglobulinas por via intravenosa. Estes sintomas podem indicar meningite asséptica, uma inflamação não infeciosa das membranas protetoras que envolvem o cérebro e a medula espinhal. Se tiver uma recorrência de meningite asséptica durante o tratamento com imunoglobulina por via intravenosa, o seu médico irá perguntar-lhe sobre o surgimento ou agravamento dos seus sintomas, que podem indicar progressão do inchaço do cérebro (edema cerebral). O médico decidirá se são necessários exames adicionais e se a perfusão de Privigen deve ser continuada.
- aumento do nível de creatinina no sangue,
- proteinuria,
- falha renal aguda,
- diminuição transitória dos glóbulos vermelhos (anemia hemolítica/hemólise reversível), anemia, leucopenia, anisocitose (incluindo microcitose).

Efeitos indesejáveis observados em ensaios clínicos controlados e na experiência pós-comercialização são apresentados por ordem decrescente de frequência:

**Muito frequentes** (podem ocorrer em mais de 1 em 10 doentes):

Dor de cabeça (incluindo dor de cabeça sinusal, enxaqueca, desconforto na cabeça, dor de cabeça de tensão), dor (incluindo dor nas costas, dor na extremidade, dor nas articulações e ossos (artralgia), dor no pescoço, dor na face), febre (incluindo arrepios), doença semelhante a gripe (incluindo corrimento nasal (nasofaringite), garganta inflamada (dor faringolaríngea), vesículas na boca e garganta (vesículas orofaríngeas), aperto na garganta).

**Frequentes** (podem ocorrer em até 1 em 10 doentes):

Diminuição temporária do número de glóbulos vermelhos no sangue (anemia), destruição dos glóbulos vermelhos no sangue (hemólise incluindo anemia hemolítica)<sup>β</sup>, diminuição do número de glóbulos brancos no sangue (leucopenia), hipersensibilidade, tonturas (incluindo vertigens), pressão arterial alta (hipertensão), rubor (incluindo afrontamentos, hiperemia), hipotensão (incluindo diminuição da pressão arterial), falta de ar (dispneia incluindo dor no peito, desconforto no peito, respiração dolorosa), desconforto no estômago (náuseas), vômitos, fezes soltas (diarreia), dor no estômago, afeções na pele (incluindo erupções na pele, comichão (prurido), urticária, erupção máculo-papular, vermelhidão da pele (eritema), descamação da pele (esfoliação da pele), dor nos músculos (incluindo cãibras e rigidez nos músculos), cansaço (fadiga), fraqueza física (astenia), fraqueza nos músculos. As análises laboratoriais de rotina podem frequentemente revelar alterações na função do fígado (hiperbilirrubinemia), assim como alterações nas contagens no sangue (ex: teste de Coombs (direto) positivo, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, lactato desidrogenase no sangue aumentada).

**Pouco frequentes** (podem ocorrer em até 1 em 100 doentes):

Meningite não infeciosa temporária (meningite asséptica reversível), irregularidade no formato dos glóbulos vermelhos (observação microscópica), presença de contagens elevadas de plaquetas no sangue (trombocitose), sonolência, calafrio (tremor), palpitações, taquicardia, eventos tromboembólicos, falta de irrigação sanguínea nas extremidades inferiores, causando, p. ex., dor ao andar (doença vascular periférica), presença de um excesso de proteínas séricas na urina (proteinuria incluindo creatinina no sangue aumentada), dor no local da injeção (incluindo desconforto no local da perfusão).

Em casos isolados (experiência pós-comercialização), foram observados os seguintes efeitos em doentes tratados com Privigen: nível anormalmente baixo de glóbulos brancos específicos denominados neutrófilos (diminuição das contagens de neutrófilos), choque anafilático, respiração dolorosa devido a lesão traumática pulmonar aguda relacionada com transfusão (TRALI) e insuficiência renal aguda.

<sup>β</sup> Os casos de anemia hemolítica após ter terminado o estudo clínico controlado, foram observados com uma frequência significativamente reduzida devido às melhorias introduzidas no processo de fabrico do Privigen.

- ➔ Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou profissional de saúde.

Consulte ainda a secção 2 “O que precisa de saber antes de Privigen lhe ser administrado” para obter mais informações sobre as circunstâncias que aumentam o risco de efeitos indesejáveis.

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

## **5. Como conservar Privigen**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Dado que a solução não contém conservantes, o profissional de saúde tem de realizar a perfusão assim que possível após a abertura do frasco para injetáveis.
- Não conservar acima de 25°C.
- Não congelar.
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Não utilizar este medicamento se verificar que a solução está turva ou contém partículas em suspensão na solução.

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

### **Qual a composição de Privigen**

- A **substância ativa** é a imunoglobulina normal humana (anticorpos do tipo IgG). Privigen contém 100 mg/ml (10%) de proteínas humanas das quais pelo menos 98% é IgG. A percentagem aproximada das subclasses de IgG é a seguinte:  
IgG<sub>1</sub> ..... 69 %  
IgG<sub>2</sub> ..... 26 %  
IgG<sub>3</sub> ..... 3 %  
IgG<sub>4</sub> ..... 2 %  
Este medicamento contém vestígios de IgA (não mais de 25 microgramas/ml).
- Os **outros componentes** (excipientes) são o aminoácido prolina, água para preparações injetáveis e ácido clorídrico ou hidróxido de sódio (para ajuste do pH).

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

Privigen é apresentado na forma de solução para perfusão.

A solução é límpida ou ligeiramente opalescente e incolor a amarelo pálido.

Embalagens:

1 frasco para injetáveis (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml ou 40 g/400 ml),  
3 frascos para injetáveis (10 g/100 ml ou 20 g/200 ml).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

#### **CSL Behring GmbH**

Emil-von-Behring-Strasse 76  
D-35041 Marburg  
Alemanha

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

**België/Belgique/Belgien**  
CSL Behring NV  
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

**Luxembourg/Luxemburg**  
CSL Behring NV  
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

**България**  
МагнаФарм България ЕАД  
Tel: +359 2 810 3949

**Česká republika**  
CSL Behring s.r.o.  
Tel: + 420 702 137 233

**Danmark**  
CSL Behring ApS  
Tlf.: +45 4520 1420

**Deutschland**  
CSL Behring GmbH  
Tel: +49 619 07584810

**Eesti**  
CentralPharma Communications OÜ  
Tel: +3726015540

**Ελλάδα**  
CSL Behring ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 7255 660

**España**  
CSL Behring S.A.  
Tel: +34 933 67 1870

**France**  
CSL Behring SA  
Tél: + 33 1 53 58 54 00

**Hrvatska**  
Marti Farm d.o.o.  
Tel: +385 1 5588297

**Ireland**  
CSL Behring GmbH  
Tel: +49 6190 75 84700

**Ísland**  
CSL Behring AB  
Sími: +46 8 544 966 70

**Italia**  
CSL Behring S.p.A.  
Tel: +39 02 34964 200

**Κύπρος**  
CSL Behring ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 7255 660

**Latvija**  
CentralPharma Communications SIA  
Tel: +371 6 7450497

**Lietuva**

**Magyarország**  
CSL Behring Kft.  
Tel: +36 1 213 4290

**Malta**  
AM Mangion Ltd.  
Tel: +356 2397 6333

**Nederland**  
CSL Behring B.V.  
Tel: + 31 85 111 96 00

**Norge**  
CSL Behring AB  
Tlf: +46 8 544 966 70

**Österreich**  
CSL Behring GmbH  
Tel: +43 1 80101 1040

**Polska**  
CSL Behring Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 213 22 65

**Portugal**  
CSL Behring Lda  
Tel: +351 21 782 62 30

**România**  
Prisum Healthcare S.R.L.Tel: +40 21 322 01 71

**Slovenija**  
Emmes Biopharma Global s.r.o. - podružnica v  
Sloveniji  
Tel: +386 41 42 0002

**Slovenská republika**  
CSL Behring s.r.o.  
Tel: +421 911 653 862

**Suomi/Finland**  
CSL Behring AB  
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

**Sverige**  
CSL Behring AB  
Tel: +46 8 544 966 70

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

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:

**Posologia e modo de administração**

As recomendações posológicas são resumidas na tabela seguinte:

Indicação	Dose	Frequência das injeções
<b>Terapêutica de substituição</b>		
Síndromes de imunodeficiência primária (IDP)	dose inicial: 0,4 – 0,8 g/kg pc  dose de manutenção: 0,2 – 0,8 g/kg pc	cada 3 a 4 semanas para obter níveis mínimos de IgG de, pelo menos, 6 g/l
Imunodeficiências secundárias (conforme definidas em 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg pc	cada 3 a 4 semanas para obter níveis mínimos de IgG de, pelo menos, 6 g/l
<b>Imunomodulação</b>		
Trombocitopenia imunitária primária (TIP)	0,8 - 1 g/kg pc  ou 0,4 g/kg pc/d	no 1º dia, podendo ser repetida uma vez dentro de 3 dias  durante 2 a 5 dias
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg pc/d	durante 5 dias
Doença de Kawasaki	2 g/kg pc	numa dose em combinação com o ácido acetilsalicílico
Polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC)*	dose inicial: 2 g/kg pc  dose de manutenção: 1 g/kg pc	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 pc  dose de manutenção: 1 g/kg pc  ou  2 g/kg pc	ao longo de 2 a 5 dias consecutivos  cada 2 a 4 semanas  ou  cada 4 a 8 semanas ao longo de 2 a 5 dias

## Modo de administração

Para utilização por via intravenosa.

A imunoglobulina normal humana deve ser perfundida por via intravenosa a uma taxa de perfusão inicial de 0,3 ml/kg pc/h durante aproximadamente 30 minutos. Se for bem tolerada, a taxa de administração pode ser aumentada gradualmente até 4,8 ml/kg pc/h.

Nos doentes com IDP que toleraram bem a taxa de perfusão de 4,8 ml/kg pc/h, a taxa pode ainda ser aumentada gradualmente até um máximo de 7,2 ml/kg pc/h.

Caso se pretenda fazer a diluição antes da perfusão, Privigen poderá ser diluído com solução de glicose a 5% para uma concentração final de 50 mg/ml (5%).

## **Precauções especiais**

Em caso de reação adversa, deve reduzir-se a taxa de administração ou suspender a perfusão.

Recomenda-se vivamente que sempre que se administre Privigen a um doente, se registe o nome e o número de lote do medicamento, a fim de manter uma ligação entre o doente e o lote do medicamento.

## **Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção abaixo.

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

Deve deixar-se este medicamento atingir a temperatura ambiente ou corporal antes da utilização. Deve utilizar-se uma linha de perfusão ventilada para a administração de Privigen. Fure sempre a rolha no centro, dentro da área marcada.

A solução deve ser límpida ou ligeiramente opalescente e incolor a amarela pálida. As soluções que apresentem turvação ou possuam depósitos não devem ser utilizadas.

Caso se pretenda a diluição, recomenda-se o uso de solução de glicose a 5%. Para a obtenção de uma solução de imunoglobulina de 50 mg/ml (5%), Privigen 100 mg/ml (10%) deve ser diluído com um volume igual de solução de glicose a 5%. Tem de observar-se técnica assética estrita durante a diluição de Privigen.

Logo que o frasco para injetáveis tenha sido perfurado sob condições asséticas, o seu conteúdo deve ser utilizado de imediato. Uma vez que a solução não contém conservantes, Privigen deve ser perfundido logo que possível.

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