

PENTAGLOBIN®

Grifols Brasil Ltda.

**Solução injetável
50 mg/mL**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

PENTAGLOBIN®

imunoglobulina humana

Contendo IgA, IgG e IgM.

APRESENTAÇÕES

Solução injetável – 50mg/mL

Embalagens contendo 1 frasco-ampola com 10mL (0,5g), 50mL (2,5g) ou 100mL (5,0g).

Intravenosa

USO ADULTO e PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada 1 mL de solução injetável contém:

Proteína humana plasmática	50,0 mg
da qual no mínimo 95% é imunoglobulina humana	
imunoglobulina M (IgM)	6,0mg
imunoglobulina A (IgA)	6,0mg
imunoglobulina G (IgG)	38,0 mg

Excipientes: glicose monohidratada, cloreto de sódio e água para injetáveis.

A distribuição das subclasses de IgG é aproximadamente a seguinte: 63% (IgG1), 26% (IgG2), 4,0% (IgG3), 7,0% (IgG4).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Terapia adjuvante de infecções bacterianas graves, incluindo septicemia, adicionalmente à antibioticoterapia.

Substituição de imunoglobulina em pacientes imunocomprometidos e pacientes que sofrem de síndrome grave de deficiência secundária de anticorpos (pacientes imunocomprometidos e aqueles com uma defesa imune suprimida).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo¹ prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico, os pacientes após cirurgia aberta de coração com mediastinite foram tratados com Pentaglobin® como terapia adjuvante.

Pentaglobin® ou placebo foram administrados antes da revisão de feridas e, subsequentemente, como uma infusão contínua I.V. por 5 dias (5mg/kg de peso corporal diariamente) adicionalmente à terapia convencional de antibióticos. Dos 125 pacientes

incluídos, 110 casos foram válidos em relação à avaliação de eficácia (56 de Pentaglobin® vs. 54 de placebo).

Um benefício clínico significativo e positivo da terapia adjuvante com Pentaglobin® com relação ao desfecho primário acumulado TISS-28 (Therapeutic Intervention Scoring System) foi demonstrado, quando administrado em conjunto com um antibiótico apropriado em um estágio inicial de mediastinite pós-operatória de cirurgia cardíaca. A diferença de 61 pontos entre os grupos de tratamento correspondeu a 2,3 dias menos de internação na UTI em favor de Pentaglobin®. Em relação a desfechos secundários significativos, foram demonstrados benefícios e mudanças nas condições das feridas (duração de deiscência da ferida; $p = 0,0141$).

Em um outro estudo² prospectivo, controlado por placebo, multicêntrico, randomizado, paralelo, duplo-cego de fase IV foi investigado o efeito terapêutico de Pentaglobin® administrado concomitante a antibióticos em pacientes com infecções peritoneais iniciais. Os pacientes foram randomizados para receber 1.400 ml de Pentaglobin® (5 g / 100 mL) num prazo de quatro dias ou 1.400 mL de albumina a 1% como um placebo correspondente.

Para o grupo de 255 pacientes de intenção-de-tratamento (126 Pentaglobin®, 129 placebo), os resultados apresentaram uma tendência a favor do Pentaglobin® em comparação com placebo, em relação ao parâmetro de eficácia primária e com a pontuação SIRS (Síndrome de resposta inflamatória sistêmica) cumulativa e com a pontuação SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) cumulativa, que foram menores no grupo Pentaglobin® do que no grupo placebo, especialmente em pacientes com peritonite mais grave. Os pacientes no grupo Pentaglobin® apresentaram uma média menor da pontuação TISS-28, uma menor duração da febre, menor duração de tratamento em UTI e ventilação artificial e uma menor duração de tratamento com catecolaminas.

Em um estudo clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado, multicêntrico³, 56 pacientes com sepse grave submetidos a cirurgia foram tratados com Pentaglobin® adicionalmente à terapia antibiótica. Foi comparado o impacto da administração de Pentaglobin® em dose de 7 ml/kg de peso corporal, diariamente, por 5 dias em conjunto à administração de antibióticos versus o uso de terapia antibiótica em conjunto com 5% de albumina humana.

Os resultados revelaram uma clara vantagem para o desfecho do objetivo primário da UTI. Na análise por protocolo a taxa de mortalidade foi significativamente menor ($p = 0,04$) nos pacientes tratados com Pentaglobin® do que no grupo controle, 8,7 vs. 33,3%. *El-Nawawy et al.*⁴ investigou a utilização de Pentaglobin® como adjuvante na terapia da síndrome séptica pediátrica. Neste estudo prospectivo, randomizado, 100 pacientes com síndrome de sepse com idades entre 1-24 meses foram divididos aleatoriamente em dois grupos: 50 pacientes receberam, adicionalmente ao protocolo da terapia de rotina da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), Pentaglobin® numa dose de 400 mg/kg de peso corporal por três dias, 50 pacientes serviram como controle.

O número altas da unidade mostrou-se significativamente mais elevado no grupo de Pentaglobin® quando comparado ao grupo controle (36/50 versus 22/50, respectivamente, $p = 0,0046$). Além disso, houve uma diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo de internação na UTIP ($6,1 \pm 2,4$ vs $9,1 \pm 4,7$ dias, $p = 0,001$), e uma

porcentagem significativamente menor de casos de sepse que evoluíram para complicações (8% vs 32 %, $p = 0,0027$), especialmente coagulação intravascular disseminada (4% vs 24%) a favor do Pentaglobin®. Assim, a mortalidade no presente estudo foi significativamente reduzida de 56% para 28% nos pacientes que receberam Pentaglobin® como terapia adjuvante.

A evidência essencial da eficácia da imunoglobulina no tratamento da sepse e choque séptico é apresentada na meta-análise publicada na Biblioteca Cochrane em 2004⁵. Esta meta-análise compreende estudos realizados com Pentaglobin®^{6, 7, 8, 9}.

Os revisores chegaram à conclusão de que a terapia com imunoglobulinas reduziu a mortalidade nessas condições ($n = 492$; risco relativo 0,64; IC 95% 0,51-0,80). Além disso, uma análise de subgrupo mostrou que a utilização de preparações enriquecidas com IgM podem baixar ainda mais o risco de mortalidade ($N = 194$; RR de 0,48; IC de 95% 0,30 para 0,67), quando comparadas com o IVIg policlonal padrão ($n = 298$; RR de 0,73; 95% CI 0,57-0,93). Estes dados foram utilizados para imunoglobulina polivalente com uma tendência a favor do Pentaglobin® compreendendo quinze ensaios com 1492 pacientes adultos para uma meta-análise^{10,11}. O efeito combinado sobre a mortalidade apresentou um risco relativo de morte de 0,79 (95% CI 0,69 a 0,90, $p \leq 0,0003$). Houve uma forte tendência a favor de Pentaglobin® (RR = 0,66, IC de 95% 0,51-0,84, $p \leq 0,0009$) em comparação com as preparações contendo somente IgG (RR = CI 0,85, 95% de 0,73 para 0,99, $p \leq 0,04$). Em 12 ensaios com 710 neonatos, o efeito combinado sobre a mortalidade foi 0,56 (IC de 95% para 0,42 para 0,74, $p \leq 0,0001$). Houve também uma tendência positiva, embora menos pronunciada, que favorece o efeito de Pentaglobin® (RR = 0,50, IC de 95% 0,34 para 0,73, $p \leq 0,0003$) em comparação com IgG (CI RR = 0,63, 95% de 0,42 para 0,96, $p \leq 0,03$)¹⁰.

Uma meta-análise de *Turgeon et al.* revelou em 20 ensaios ($n = 2621$) que a terapia com imunoglobulinas policlonais intravenosa foi associada com um benefício de sobrevivência global (taxa de risco 0,74, IC de 95%, 0,62 para 0,89), em comparação com o placebo ou sem intervenção¹².

As meta-análises^{5,10-12} salientam os resultados consistentes de Pentaglobin® em demonstrar um claro benefício no tratamento de infecções bacterianas graves, quando administrado adicionalmente ao tratamento com antibióticos e também proporcionam uma evidência da superioridade das preparações enriquecidas com IgM.

Referências:

1. Study 924: Adjuvant therapy of mediastinitis with immunoglobulins (Pentaglobin®) after cardiac surgery (ATMI). A multi-center, randomized, prospective, placebo controlled double-blind study.
2. Study 940: Placebo controlled, multicenter, randomized, double-blind study on the efficacy of Pentaglobin® compared to placebo in patients with intra-abdominal infections.
3. *Rodriguez A et al.*: Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock* 2005, Vol. 23, N° 4: 298-304.

4. *El-Nawawy A et al.*: Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: A prospective study in a pediatric intensive care unit. Journal of Tropical Pediatrics; published May 25, 2005.
5. *Alejandria MM et al.*: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. The Cochrane Library, Issue 1, 2004.
6. *Erдем G et al.*: The use of IgM-enriched intravenous immunoglobulin for the treatment of neonatal sepsis in preterm infants. The Turkish Journal of Pediatrics 1993; 35: 277-81.
7. *Haque KN et al.*: IgM-enriched intravenous immunoglobulin therapy in neonatal sepsis. Am J Dis Child 1988; 142: 1293-1296.
8. *Schedel L et al.*: Treatment of Gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective randomized clinical trial. Crit Care Med 1991; 19, 9: 1104-1113.
9. *Wesoly C et al.*: Immunoglobulin therapy of postoperative sepsis. Z Exp Chir Transplant Künstliche Organe 1990; 23: 213-216.
10. *Kreymann KG et al.*: Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. Crit Care Med. 2007 Dec; 35(12):2677-85. Review.
11. *Kluge S et al.*: Immunglobuline bei Antikörpermangelsyndrom. Internist (Berl). 2007 Nov; 48(11): 1297-302, 1304.
12. *Turgeon AF et al.*: Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. Ann Intern Med. 2007 Dec 4; 147(11):813; author reply 813-4.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: os soros imunes e imunoglobulinas séricas, imunoglobulina humana para administração intravenosa, código ATC: J06B A02.

Pentaglobin® contém imunoglobulina G (IgG) e elevadas concentrações de imunoglobulinas A (IgA) e imunoglobulina M (IgM) com um amplo espectro de anticorpos para uma variedade de agentes infecciosos e suas toxinas.

Pentaglobin® contém um amplo espectro de anticorpos presente na população normal.

Como resultado este aumento da concentração de IgA e em particular de IgM, o Pentaglobin® tem títulos mais altos de anticorpos aglutinantes para antígenos bacterianos quando comparado a produtos que contém apenas IgG.

Pentaglobin® é preparado a partir do pool de plasma coletado de pelo menos 1000 doadores.

Doses adequadas do produto podem reestabelecer níveis de imunoglobulinas anormalmente baixos para os níveis normais.

O mecanismo de ação em outras indicações além da terapia de reposição não está completamente elucidado, porém inclui efeitos imunomodulatórios.

Propriedades farmacocinéticas

A imunoglobulina humana é imediatamente e completamente biodisponível na circulação após a administração intravenosa. É distribuída relativamente rápida entre o plasma e o

fluido extravascular, sendo alcançado um equilíbrio entre os compartimentos intra e extravascular após aproximadamente 3 a 5 dias.

A meia-vida das imunoglobulinas contidas no Pentaglobin® é similar a meia-vida das imunoglobulinas endógenas. Esta meia-vida pode variar de paciente para paciente, em particular na síndrome de imunodeficiência primária.

As imunoglobulinas e complexos de imunoglobulinas são quebrados dentro das células no sistema reticulo-endotelial.

Dados de segurança pré-clínicos

As imunoglobulinas são componentes normais do corpo humano. Estudos de toxicidade crônica e toxicidade embriofetal são impraticáveis devido a indução de, ou interferência com, anticorpos. Efeitos do produto sobre o sistema imunológico dos recém-nascidos não foram estudados.

A experiência clínica não fornece tendências para os efeitos mutagênicos e carcinogênicos. Estudos clínicos experimentais não foram considerados necessários.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo (imunoglobulina humana) ou a algum dos excipientes listados acima. Hipersensibilidade às imunoglobulinas humanas, especialmente em pacientes com anticorpos anti-IgA.

Pacientes com deficiência seletiva de IgA que desenvolvem anticorpos para IgA, pois a administração de um produto contendo IgA pode resultar em anafilaxia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

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

Precauções para uso

Complicações potenciais podem ser muitas vezes evitadas certificando-se que:

- Pacientes não são sensíveis a imunoglobulina humana normal administrando inicialmente o produto lentamente (0,4 mL/Kg de peso corporal/hora);
 - Pacientes são cuidadosamente monitorados durante todo o período de infusão e observados em relação aos sintomas e efeitos indesejáveis. Em particular, os pacientes sem uso prévio de imunoglobulina normal, pacientes que mudaram de um produto alternativo a imunoglobulina intravenosa quando houve um longo intervalo de tempo desde a última infusão devem ser monitorados no hospital ou ambiente de saúde controlado durante a primeira infusão e pela primeira hora após a primeira infusão, a fim de detectar os potenciais sinais de eventos adversos e garantir que o tratamento de emergência pode ser administrado imediatamente caso ocorram problemas. Todos os pacientes devem ser observados por no mínimo 20 minutos após a administração;
- Em todos os pacientes, a administração de IVIg requer:
- Hidratação adequada antes do início da infusão de IVIg;
 - Monitoramento do volume de urina;
 - Monitoramento dos níveis séricos de creatinina;

- Evitar o uso concomitante de diuréticos.

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

Reações relacionadas a infusão

Certas reações adversas (por exemplo, dor de cabeça, rubor, calafrios, mialgia, chiado no peito, taquicardia, dor lombar, náusea e hipotensão) podem estar relacionadas à taxa de infusão. A taxa de infusão recomendada dada no item 8. *Posologia e modo de usar*, deve ser seguida. Os pacientes devem ser monitorados de perto e cuidadosamente observados quanto a sintomas durante o período de infusão.

Reações adversas podem ocorrer mais frequentemente:

- em pacientes que recebem imunoglobulina humana normal pela primeira vez ou, em casos raros, quando o produto de imunoglobulina humana normal é trocado ou quando existe um longo intervalo desde a infusão anterior.
- em pacientes com infecção ativa ou inflamação crônica subjacente.

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade são raras

Anafilaxia pode se desenvolver em pacientes:

- com IgA indetectável que possuem anticorpos anti-IgA
- que haviam tolerado tratamento anterior com imunoglobulina humana normal.

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

Tromboembolismo

Há evidência clínica de uma associação entre a administração de imunoglobulina intravenosa (IVIg) e eventos tromboembólicos como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (incluindo derrame), embolia pulmonar e trombose venosa profunda que podem estar relacionados com aumento relativo da viscosidade sanguínea através do alto fluxo de imunoglobulina em pacientes sob risco. Atenção deve ser dada a prescrição e infusão de imunoglobulina em pacientes obesos e em pacientes com pré-existência de fatores de risco para eventos trombóticos (como idade avançada, hipertensão, diabetes mellitus e um histórico de doença vascular ou episódios trombóticos, pacientes com distúrbio trombofílicos adquiridos ou herdados, paciente em longo período de imobilização, pacientes com hipovolemia grave, pacientes com doenças que aumentam a viscosidade sanguínea).

Em pacientes com risco de reações adversas tromboembólicas, os medicamentos IVIg devem ser administrados com as taxas mínimas de infusão e dosagem praticáveis.

Insuficiência Renal Aguda

Casos de insuficiência renal aguda foram relatados em pacientes que recebiam terapia com IVIg. Na maioria dos casos, os fatores de risco foram identificados, tais como

insuficiência renal pré-existente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes ou idade acima de 65 anos.

Os parâmetros renais devem ser avaliados antes da infusão de IVIg, particularmente em pacientes considerados com risco potencial aumentado de desenvolver insuficiência renal aguda, e novamente em intervalos apropriados. Em pacientes com risco de insuficiência renal aguda, os produtos IVIg devem ser administrados na taxa mínima de infusão e dose praticável.

Em casos de insuficiência renal, a descontinuação da terapia com IVIg deve ser considerada.

Enquanto estes relatos de disfunção renal e insuficiência renal aguda foram associados ao uso de muitos produtos de IVIg, contendo vários excipientes como sacarose, glicose e maltose, aqueles contendo sacarose como estabilizador foram responsáveis por uma parcela elevada do total. Em pacientes de risco, o uso de produtos IVIg que não contém estes excipientes pode ser considerado. Pentaglobin® não contém sacarose ou maltose, mas contém glicose (veja abaixo: Pentaglobin® contém glicose).

Síndrome da meningite asséptica (SMA)

Foi relatada a ocorrência da SMA em associação com o tratamento com IVIg. A síndrome geralmente começa entre algumas horas à até 2 dias após o tratamento IVIg. Estudos de líquido cefalorraquidiano (LCR) são frequentemente positivos com pleocitose de até vários milhares de células por mm³, predominantemente da série granulocítica e os níveis de proteína elevados em até várias centenas de mg/dL.

SMA pode ocorrer mais frequentemente associados ao tratamento com IVIg em altas doses (2 g/kg).

Os pacientes que apresentam esses sinais e sintomas devem receber um exame neurológico completo, incluindo estudos do LCR, para descartar outras causas de meningite.

A descontinuação do tratamento com IVIg resultou na remissão da AMS dentro de vários dias sem sequelas.

Anemia hemolítica

A imunoglobulina intravenosa (medicamentos de IVIg) pode conter anticorpos de grupo sanguíneo que podem atuar como hemolisinas e induzir um revestimento *in vivo* dos glóbulos vermelhos (hemácias) com imunoglobulina, causando uma reação positiva direta a antiglobulina (teste de Coombs) e, raramente, hemólise. A anemia hemolítica pode se desenvolver após a terapia com IVIg devido ao aumento do sequestro de hemácias. Pacientes que receberam IVIg devem ser monitorados quanto a sinais clínicos e sintomas de hemólise.

Neutropenia/ Leucopenia

Foi relatada uma diminuição transitória na contagem de neutrófilos e/ ou episódios de neutropenia, às vezes graves, após o tratamento com IVIGs. Isso geralmente ocorre poucas horas ou dias após a administração de IVIg e se resolve espontaneamente dentro de 7 a 14 dias.

Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI)

Em pacientes recebendo IVIg, houve relatos de edema pulmonar não cardiogênico agudo [Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI)]. TRALI é caracterizado por hipóxia grave, dispneia, taquipneia, cianose, febre e hipotensão. Os sintomas de TRALI geralmente se desenvolvem durante ou dentro de 6 horas após uma transfusão, geralmente dentro de 1-2 horas. Portanto, os receptores de IVIg devem ser monitorados e a infusão de IVIg deve ser imediatamente interrompida em caso de reações adversas pulmonares. TRALI é uma condição potencialmente ameaçadora da vida que requer gerenciamento imediato da unidade de terapia intensiva.

Interferência com testes sorológicos

Após a administração de imunoglobulina, o aumento transitório de diversos anticorpos transferidos passivamente no sangue do paciente pode acarretar resultados falso-positivos em testes sorológicos.

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

Agentes transmissíveis

Medidas padrão para evitar infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos incluem a seleção de doadores, triagem de doações individuais e pools de plasma para marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/remoção de vírus. Apesar disso, quando os medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e a outros agentes patogênicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para os vírus envelopados como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da hepatite B (HBV) e o vírus da hepatite C (HCV). As medidas tomadas podem ser de valor limitado contra vírus não envelopados, como o vírus da hepatite A (HAV) e/ou o parvovírus B19.

Há evidências tranquilizadoras referentes à falta de transmissão de hepatite A ou parvovírus B19 com imunoglobulinas e também é assumido que o teor de anticorpos tem uma contribuição importante para a segurança viral.

O Pentaglobin® contém GLICOSE:

1mL da solução contém 25mg de glicose (equivalente a aproximadamente 0,0021 BE). A 70Kg de peso corporal) dose diária da solução para infusão de aproximadamente de 350mL para adultos (contém 8,75g de glicose (equivalente a aproximadamente 0,735 BE). Essa informação deve ser utilizada nos casos de pacientes com diabetes mellitus.

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

O Pentaglobin® contém SÓDIO:

O Pentaglobin® contém 0,078 mmol / ml (1,79 mg/ mL) de sódio (principal componente do sal de cozinha). Uma dose diária de aproximadamente 350 ml para adultos contém 27,3 mmol (627,6 mg) de sódio. Isso equivale a aproximadamente 31% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2g de sódio para um adulto.

População pediátrica

A apresentação clínica de reações à infusão, hipersensibilidade ou reações alérgicas em neonatos e lactentes pode variar em relação à outras faixas etárias em termos dos sinais e sintomas relatados, consulte Reações Adversas.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Pentaglobin® tem pouco influencia na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os pacientes que apresentarem reações adversas durante o tratamento devem esperar pela melhora destas reações antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Fertilidade, gravidez e

LactaçãoGravidez

A segurança deste medicamento para uso em mulheres grávidas não foi estabelecida em estudos clínicos controlados, portanto, deve ser administrado com cautela em mulheres grávidas. Foi demonstrado que a IgG administrada por via intravenosa atravessa a placenta, aumentando durante o terceiro trimestre. Pentaglobin® também contém IgA e IgM. Foi demonstrado que a IgA materna atravessa a placenta em menor extensão que a IgG. Normalmente, a IgM não atravessa a placenta em quantidades relevantes. Isso pode mudar no caso de infecções ascendentes, onde a transferência transplacentária das três classes de imunoglobulinas aumenta com o aumento do grau de infecção. A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não sejam esperados efeitos nocivos durante a gravidez, ou no feto e no recém-nascido.

Categoria de risco na gravidez: B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

As imunoglobulinas são excretadas no leite humano. Nenhum efeito negativo em recém-nascidos / lactentes amamentados é esperado.

Fertilidade A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que nenhum efeito prejudicial na fertilidade é esperado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vacinas de vírus vivo atenuado

A administração de imunoglobulinas pode interferir na eficácia das vacinas de vírus vivo atenuado como sarampo, rubéola, caxumba e varicela por um período de 6 semanas a 3 meses. Após a administração do medicamento, um intervalo de 3 meses deve decorrer

antes da vacinação com vacinas de vírus vivo atenuado. Em caso de sarampo, esta interferência pode persistir por até 1 ano. Portanto, pacientes que receberam vacina contra sarampo devem ter os níveis de anticorpos verificados.

Diuréticos de alça

Evitar o uso concomitante com diuréticos de alça.

População pediátrica

Espera-se que a mesma interação mencionada para os adultos também possa ocorrer na população pediátrica.

Nota: Pentaglobin® é solúvel em soro fisiológico. No entanto, nenhuma outra preparação deve ser adicionada a solução de Pentaglobin®, uma vez que uma mudança na concentração de eletrólitos ou do valor do pH pode resultar em precipitação ou na desnaturação de proteínas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (2 a 8°C). Não congelar. Proteger da luz. A solução deverá ser utilizada imediatamente após a abertura do frasco. Devido ao risco de contaminação bacteriana, a solução não utilizada deverá ser descartada. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: Vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

A solução deverá apresentar-se levemente a moderadamente opalescente e incolor a amarela pálida.

Pentaglobin® apresenta pH de 6.4–7.2 e osmolaridade de 310–340 mOsmol/kg.

Não utilizar soluções que se encontrem turvas ou com depósitos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose é dependente do peso corporal, da condição do sistema imunológico do paciente e da gravidade da doença. A dose é baseada no peso corporal e pode necessitar de ajuste em pacientes com baixo peso corporal ou com sobrepeso. A sugestão de dosagem a seguir pode ser considerada como referência:

Infecções bacterianas

Neonatos, lactentes, crianças e adultos:

A dose recomendada é 5 mL (0,25g)/kg de peso corporal (pc), por dia, durante 3 dias consecutivos.

Infusões posteriores podem ser necessárias dependendo do estado clínico do paciente.

Terapia de reposição de imunoglobulina

Crianças e adultos:

A dose recomendada é 3-5 ml (0,15-0,25g)/kg de peso corporal (pc). Repetição em intervalos semanais, caso necessário.

Método de administração

Uso intravenoso

Pentaglobin® deve ser trazido a temperatura ambiente ou temperatura corporal antes do uso.

As recomendações de dosagem são resumidas a seguir:

Indicação	Dose	Frequência de infusões
Infecção bacteriana em neonatos, lactentes, crianças e adultos	5 ml/kg pc (0.25 g/kg pc)	Diariamente em 3 dias consecutivos. Outras infusões podem ser necessárias dependendo do curso clínico
Terapia de reposição de imunoglobulina em crianças e adultos	3–5 ml/kg pc (0.15–0.25 g/ kg pc)	Repetição toda semana se necessário.

Pentaglobin® deve ser administrado via intravenosa nas seguintes taxas:

Grupo de pacientes	Taxa de infusão
Neonatos e lactentes	1.7 ml/kg pc/hora por bomba de infusão
Crianças e adultos	0.4 ml/kg pc/hora
<i>Alternativamente:</i> crianças e adultos	0.4 ml/kg pc/hora para os primeiros 100 ml Então, continuamente 0,2ml/kg pc/hora até atingir a dose alvo de 15,0 ml/kg de pc em 72 horas

Em caso de reações adversas, a taxa de administração deve ser reduzida ou a infusão interrompida.

Exemplos de cálculo para dose, taxa de infusão e duração:

	Peso Corporal	Dose Total no dia 1	Taxa de infusão	Período de infusão
Neonato	3 kg	15 ml	5 ml/h	3,0 h
Criança	20 kg	100 ml	8 ml/h	12,5 h
Adulto	70 kg	350 ml	28 ml/h	12,5 h
Alternativamente: adulto	70 kg	350 ml	28 ml/h e então 14 ml/h	Primeiras 3,5 h continuamente por 68 h

Precauções especiais de manuseio

Pentaglobin só deve ser misturada com solução salina normal.

Insuficiência hepática

Nenhuma evidência está disponível para exigir um ajuste de dose.

Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose, a menos que seja clinicamente justificado, consulte item 5.

Advertências e Precauções.

Idosos

Nenhum ajuste de dose, a menos que seja clinicamente justificado, consulte item 5.

Advertências e Precauções.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Reações adversas causadas por imunoglobulinas humanas normais, (em frequência decrescente) abrangem (veja também Advertências e Precauções):

- Calafrios, dor de cabeça, tontura, febre, vômito, reações alérgicas, náusea, artralgia, pressão arterial baixa, e dor lombar moderada.
- Reações hemolíticas reversíveis; especialmente naqueles pacientes com grupos sanguíneos A, B e AB e (raramente) anemia hemolítica que requer transfusão.
- (Raramente) uma queda repentina da pressão arterial e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando o paciente não apresenta hipersensibilidade à administração anterior.
- (Raramente) reações cutâneas transitórias (incluindo lúpus eritematoso - frequência desconhecida).
- (Muito rara) reações tromboembólicas, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar e trombose venosa profunda.

- Casos de meningite asséptica.
- Casos de aumento do nível de creatinina e/ ou ocorrência de insuficiência renal aguda.
- Casos de lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI).

Informações sobre segurança no que diz respeito aos agentes transmissíveis: ver Advertências e Precauções.

Resumo tabelado das reações adversas observadas com o uso de Pentaglobin®.

A Tabela 1 mostra as reações adversas de ensaios clínicos de Pentaglobin® e a Tabela 2 mostra as reações adversas da experiência pós-comercialização com Pentaglobin®.

Para avaliação das reações adversas, as seguintes categorias de frequências foram usadas: Muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas de estudos clínicos

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência
Distúrbios do sistema imunológico	Reações alérgicas	Incomum
Distúrbios vasculares	Pressão arterial baixa e hipotensão	Comum
Distúrbios gastrintestinais	Náuseas e vômitos	Comum
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Hiperidrose	Comum
	Reações cutâneas / dermatite alérgica	Incomum
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo	dor nas costas	Incomum

Tabela 2: Reações adversas provenientes da experiência pós comercialização (frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)).

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Reações adversas
Infecções e infestações	Meningite Asséptica
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Anemia hemolítica reversível/ hemólise
Distúrbios do sistema imunológico	Choque anafilático, reações anafilactóides, Hipersensibilidade
Distúrbios cardíacas	Taquicardia
Distúrbios vasculares	Rubor
Distúrbios respiratórios, torácico e mediastinal	Dispneia

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça, tontura.
Distúrbios renais e urinários	Insuficiência renal aguda e/ou aumento no nível de creatinina sérica
Distúrbios gerais e no local de administração	Febre, calafrio

Embora a natureza e a frequência das reações adversas nos grupos etários neonatos e lactentes sejam geralmente comparáveis às reações adversas em outros grupos etários (por exemplo, reações à infusão, reações anafiláticas, hipersensibilidade), sua apresentação clínica em termos dos sinais e sintomas relatados varia e pode incluir adicionalmente, por exemplo alterações na frequência cardíaca (taquicardia ou bradicardia), taquipneia, diminuição da saturação de oxigênio, descolorações da pele, incluindo palidez e/ ou cianose e hipotonia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

É importante relatar suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento. Permite a monitorização contínua da relação benefício/ risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que relatem suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10. SUPERDOSE

A superdose do Pentaglobin® pode levar a sobrecarga circulatória e hiperviscosidade sanguínea, especialmente em pacientes de risco, incluindo pacientes idosos, bebês e pacientes com insuficiência cardíaca ou renal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3641.0020.001-0 – 10 ml

Registro: 1.3641.0020.003-7 – 50 ml

Registro: 1.3641.0020.004-5 – 100 ml

Responsável técnico: Luiz C. de Almeida CRF/PR: 012968

Produzido por: Biotest AG

D-63303 Dreieich

Alemanha

Importado e Registrado por:

Grifols Brasil, Ltda.

Rua Visconde de Nacar, nº 1160, Centro, CEP: 80.410-201,

Curitiba, PR. Brasil,

11º andar, unidade 1102

CNPJ: 02513899/0001-71

SAC: 0800 709 2444

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE Esta

bula foi aprovada pela ANVISA em 05/06/2025



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
N/A	N/A	N/A	22/02/2016	1287657/16-7	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula	09/03/2016	VP: Para que este medicamento foi indicado? O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento? VPS: Indicação; Resultados de eficácia; Advertência e Precauções; Posologia	VP/ VPS	10ML 50ML 100ML
14/04/2016	1553590/16-8	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial	VP/VPS	10ML 50ML 100ML
16/05/2018	0392224/18-3	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	16/05/2018	VP: Posologia VPS: Posologia	VP/VPS	10ML 50ML 100ML
29/05/2019	0479569/19-5	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	29/05/2019	VP: O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO	VP/VPS	10ML 50ML 100ML
30/03/2020	0956763201	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: Advertências e Precauções; Posologia	VP/VPS	10ML 50ML 100ML

03/02/2022	0437453227	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Reações Adversas	VPS	10ML 50ML 100ML
21/11/2023	1291704230	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6.COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 9.O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10ML 50ML 100ML
22/01/2024	0079390242	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO. 10. SUPERDOSE	VPS	10ML 50ML 100ML
15/07/2024	0963252241	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/03/2024	0358596/24-6	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	01/04/2024	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10ML 50ML 100ML
		10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2025	0751377251	12268 - Notificação da alteração de rotulagem - Adequação à RDC nº 768/2022	03/06/2025	Harmonização de textos em conformidade com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 768 de 12 de dezembro de 2022.	VP/VPS	10ML 50ML 100ML