

Muito raramente: reações tromboembólicas tais como infarto de miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar e trombose venosa profunda.

Foram realizados dois ensaios clínicos multicêntricos, o primeiro em crianças e adultos com imunodeficiência primária e o segundo em pacientes com púrpura imunotrombocitopênica crônica em fase aguda. No primeiro ensaio foram incluídos quarenta e seis pacientes, 41 dos quais completaram o ensaio. Estes pacientes foram monitorados durante um ano de tratamento com doses de 300 - 600 mg/kg cada 3 - 4 semanas. Um total de 20 pacientes foram incluídos no segundo ensaio. Estes pacientes receberam uma dose total de 400 mg/kg peso corporal durante 5 dias consecutivos e foram monitorados durante três meses. Portanto, um total de 66 pacientes foram expostos à Flebogamma® 5% DIF e receberam 806 infusões. Os dados procedentes de ambos os ensaios indicam uma boa tolerância ao medicamento já que a incidência de reações adversas foi baixa e a maioria delas apresentaram uma intensidade leve ou moderada.

Das 806 infusões administradas aos pacientes incluídos em ambos os ensaios, 10,8% (limite superior do IC unilateral a 95% = 12,9%) foram associadas a uma reação adversa suspeita de estar relacionada com o medicamento. Não ocorreu nenhuma morte, somente 6 pacientes abandonaram os ensaios, porém nenhum deles devido a reações adversas potenciais. Quatro pacientes experimentaram 8 reações adversas graves que foram consideradas como não relacionadas com o medicamento em estudo. As reações adversas notificadas com maior frequência em ambos os ensaios e relacionadas potencialmente com o fármaco foram febre e dor de cabeça.

As reações adversas notificadas nos dois ensaios de pelo menos 5% dos pacientes encontram-se resumidas e categorizadas na seguinte tabela de acordo com o sistema de classificação de órgãos segundo a MedDRA:

A frequência foi determinada utilizando os seguintes critérios:

- muito frequentes:  $\geq 1/10$
- frequentes:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$
- pouco frequentes:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$
- raras:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$
- muito raras:  $< 1/10.000$ , frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas se apresentam em ordem decrescente de gravidade dentro de cada frequência.

Sistema de classificação de órgãos	Termo preferido pela MedDRA	Avaliação da frequência das reações adversas
Explorações complementares	Teste de Coombs positivo, diminuição da pressão sistólica do sangue, aumento da pressão sistólica do sangue, aumento da temperatura corporal	Pouco frequentes
Transtornos do sistema nervoso	Dor de cabeça	Frequentes
	Enjôo	Pouco frequentes
Transtornos respiratórios, torácicos e mediastínicos	Bronquite, tosse, dificuldade respiratória	Pouco frequentes
Transtornos gastrointestinais	Diarréia, náuseas, vômitos, dor abdominal, dor abdominal superior	Pouco frequentes
Transtornos da pele e do tecido subcutâneo	Urticária, erupção com prurido, dermatite de contato	Pouco frequentes
Transtornos musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor nas costas, artralgia, mialgia, câimbras musculares	Pouco frequentes
Transtornos vasculares	Hipotensão, hipertensão, hipertensão diastólica, flutuações na pressão sanguínea	Pouco frequentes
Transtornos gerais e alterações no local da administração	Febre, reação no ponto de perfusão	Frequentes
	Rigidez, astenia, dor, inflamação no ponto de infusão, edema no ponto de infusão, dor no ponto de infusão, prurido no ponto de infusão, inchaço no ponto de infusão, migração do enxerto	Pouco frequentes

Para segurança em relação aos agentes transmissíveis, ver "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES".

#### 10. SUPERDOSE

A superdosagem pode provocar sobrecarga de fluidos e hiperviscosidade, particularmente em pacientes de risco, incluindo idosos ou pacientes com insuficiência renal.

#### PARTE III – DIZERES LEGAIS

##### Flebogamma® 5% DIF

Registro MS: 1.3641.0002.009-8 – 0,5 g  
 Registro MS: 1.3641.0002.010-1 – 2,5 g  
 Registro MS: 1.3641.0002.011-1 – 5 g  
 Registro MS: 1.3641.0002.012-8 – 10 g  
 Registro MS: 1.3641.0002.013-6 – 20 g

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

Fabricado por:

**Instituto Grifols, S.A.**  
 Can Guasc, 2 - Parets del Vallès  
 08150 Barcelona - ESPANHA

Importado e Distribuído por:

**Grifols Brasil, Ltda.**  
 Rua Umarama, 263 - Vila Pernetá  
 83325-000 - Pinhais - PR  
 Cond. Portal da Serra  
 CGC: 02513899/0001-71  
 SAC: 0800 709 2444

**Uso restrito a hospitais**

**Uso profissional**

**Venda sob prescrição médica**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 01/10/2012

# GRIFOLS

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

## Flebogamma® 5% DIF

0,5 - 2,5 - 5 - 10 - 20 g

#### PARTE I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GRIFOLS BRASIL, LTDA.

**Flebogamma® 5% DIF, 0,5 - 2,5 - 5 - 10 - 20 g**  
 IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL

##### Formas farmacêuticas e apresentações:

Apresentado em frasco com Solução injetável com 50 g/l de imunoglobulina humana normal.

Composição:

	0,5 g	2,5 g	5 g	10 g	20 g
- Princípio Ativo:					
Imunoglobulina humana normal	0,5 g	2,5 g	5 g	10 g	20 g

- Excipientes:

D-Sorbitol

Água para injeção q.s.p. 10 ml 50 ml 100 ml 200 ml 400 ml

A porcentagem de subclasses de IgG é de aproximadamente: 66,6% IgG<sub>1</sub>, 28,5% IgG<sub>2</sub>, 2,7% IgG<sub>3</sub> e 2,2% IgG<sub>4</sub>.

O conteúdo em IgA é inferior a 0,05 mg/ml.

Administração:

Intravenosa

USO PEDIÁTRICO E ADULTO

Solução injetável

#### PARTE II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

##### 1. INDICAÇÕES

A administração de Flebogamma® 5% DIF é indicada em:

Terapia de reposição em:

Síndromes de imunodeficiência primária tais como:

- agamaglobulinemias e hipogamaglobulinemias congênitas;
- Imunodeficiência variável comum;
- imunodeficiência combinada grave e
- síndrome de Wiskott-Aldrich.

Mieloma ou leucemia linfocítica crônica com hipogamaglobulinemia secundária grave e infecções recorrentes. Crianças com SIDA (AIDS) congênita e infecções recorrentes.

Imunomodulação

Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI), em crianças ou adultos com alto risco de hemorragia ou, antes de serem submetidos à cirurgia para correção da quantidade de plaquetas. Síndrome de Guillain Barré.

Enfermidade de Kawasaki.

Transplante alogênico de medula óssea.

##### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Imediatamente depois de sua administração intravenosa, a imunoglobulina está completamente biodisponível na circulação do paciente. Esta se distribui com relativa rapidez entre o plasma e o líquido extravascular, alcançando aproximadamente depois de 3 - 5 dias um equilíbrio entre os compartimentos intravascular e extravascular.

A meia-vida da imunoglobulina humana normal se situa entre 30 - 32 dias. Esta meia-vida pode variar em cada paciente, especialmente em imunodeficiências primárias.

##### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

###### Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: soros imunes e imunoglobulinas: imunoglobulina humana normal para administração intravenosa. Código ATC: J06BA02.

A imunoglobulina humana normal contém principalmente imunoglobulina G (IgG) com um amplo espectro de anticorpos frente a agentes infecciosos.

A imunoglobulina humana normal contém os anticorpos IgG presentes na população normal. Normalmente é preparada a partir de mesclas de plasma de não menos de 1000 doações. A distribuição de subclasses da imunoglobulina G é quase proporcional à do plasma humano funcional.

Podem-se restabelecer os níveis de IgG anormalmente baixos a níveis normais mediante doses adequadas de Ig humana normal. Não foi esclarecido completamente o mecanismo de ação naquelas indicações diferentes ao tratamento de reposição, porém inclui efeitos imunomoduladores. No ensaio clínico realizado com pacientes de PTI crônica obteve-se um incremento significativo nos níveis médios de plaquetas (64.000/microlitros), ainda que sem alcançar os níveis normais.

Foram realizados dois ensaios clínicos com Flebogamma® 5% DIF, um de terapia de reposição em pacientes com imunodeficiência primária (ambos em adultos e em crianças de mais de 10 anos) e outro de imunomodulação em pacientes adultos com púrpura imunotrombocitopênica.

###### Propriedades farmacocinéticas

Imediatamente após sua administração intravenosa, a imunoglobulina está completamente biodisponível na circulação do paciente. Distribui-se com relativa rapidez entre o plasma e o líquido extravascular, alcançando aproximadamente após 3 - 5 dias um equilíbrio entre os compartimentos intravascular e extravascular.

Instituto Grifols, S.A. Can Guasc, 2  
 Parets del Vallès 08150 Barcelona - ESPANHA



3035357

A meia-vida de Flebogamma® 5% DIF situa-se entre 30 - 32 dias. Tal vida média pode variar em cada paciente, especialmente em imunodeficiências primárias.

O catabolismo das IgG e dos complexos de IgG ocorre nas células do sistema retículo-endotelial.

#### Dados pré-clínicos de segurança

Os estudos de toxicidade a dose única foram realizados com ratas e cobaias. A ausência de mortalidade nos estudos “não clínicos” realizados com Flebogamma® DIF com doses superiores a 2500 mg/kg, e a ausência total de reações adversas relevantes que afetem à respiração, circulação e sistema nervoso central dos animais tratados apóiam a segurança de Flebogamma® 5% DIF.

Os estudos de toxicidade a doses repetidas e os estudos de toxicidade embriofetal não puderam ser realizados devido à indução de, e à interferência com anticorpos. Os efeitos do medicamento sobre o sistema imunitário do recém-nascido não foram estudados.

#### 4. CONTRA-INDICAÇÕES

Intolerância às imunoglobulinas homólogas, especialmente nos casos de deficiência de IgA, quando o paciente possui anticorpos contra a IgA.

Resposta alérgica a algum dos componentes (ver caixa).

Intolerância à frutose.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Determinadas reações adversas graves podem estar relacionadas com a velocidade de administração. A velocidade de administração recomendada, dada em “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR” deve ser respeitada cuidadosamente. Os pacientes devem ser monitorados e vigiados cuidadosamente em relação a qualquer sintoma durante todo o período de administração.

Determinadas reações adversas podem ocorrer de forma mais frequente:

- no caso de uma elevada velocidade de infusão,
- em pacientes com hipo ou agamaglobulinemia com ou sem déficit de IgA,
- em pacientes que estejam recebendo a imunoglobulina humana normal pela primeira vez, ou em casos pouco frequentes, ao trocar de marca comercial ou após um longo intervalo de tempo desde a administração anterior.

As reações de hipersensibilidade são pouco frequentes, e podem ocorrer em certos casos de deficiência de IgA com anticorpos anti-IgA.

De forma pouco frequente, inclusive em pacientes que toleraram tratamentos anteriores com imunoglobulina humana normal, esta pode induzir uma queda da pressão sanguínea com uma reação anafilática.

Normalmente, as complicações potenciais podem ser evitadas, se assegurando de que:

- os pacientes não são sensíveis à imunoglobulina humana normal, injetando primeiro o medicamento lentamente a uma velocidade inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min.
- os pacientes são monitorados cuidadosamente para qualquer sintoma durante todo o período de infusão. Em particular, os pacientes tratados pela primeira vez com imunoglobulina humana normal, pacientes que tenham utilizado um medicamento alternativo à IgIV ou quando tenha transcorrido um grande intervalo de tempo desde a administração anterior, devem ser monitorados durante a primeira infusão e durante a primeira hora depois da primeira infusão, a fim de detectar reações adversas potenciais. Deve-se observar todos os pacientes pelo menos durante 20 minutos depois da administração.

Existem evidências clínicas que associam a administração de IgIV e a aparição de ocorrências tromboembólicas como o infarto de miocárdio, acidente cérebro vascular, embolismo pulmonar e trombose venosa profunda que podem estar relacionados com o incremento relativo da viscosidade sanguínea pelo alto fluxo da imunoglobulina em pacientes de risco. Deve-se ter precaução quando for prescrita e administrada uma IgIV em pacientes obesos e em pacientes com fatores de risco já existentes de ocorrências trombóticas (como idade avançada, hipertensão, diabetes mellitus e com história de enfermidade vascular ou episódios trombóticos, pacientes com trombofilia congênita ou adquirida, pacientes com períodos prolongados de imobilização, pacientes com hipovolemia grave e pacientes com enfermidades que incrementem a viscosidade do sangue).

Foram notificados casos de insuficiência renal aguda em pacientes que receberam terapia com IgIV. Na maioria dos casos, foram identificados os fatores de risco, tais como insuficiência renal prévia, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, terapia concomitante com fármacos nefrotóxicos ou idade superior a 65 anos.

No caso de insuficiência renal, deve ser considerar a suspensão do tratamento.

Enquanto que nos casos de disfunção renal e de insuficiência renal aguda que foram associadas ao uso de algumas IgIV comercializadas, observou-se a existência de um acúmulo de casos naquelas que contêm sacarose como estabilizante. Em pacientes de risco deve-se avaliar a administração de IgIV que não contenham sacarose.

Nos pacientes com risco de insuficiência renal grave ou reações adversas tromboembólicas, os produtos com IgIV devem ser administrados à velocidade de infusão mínima e à dose adequada. Em todos os pacientes, a administração de IgIV requer:

- uma hidratação adequada antes de começar a infusão de IgIV.
- monitorar o gasto urinário.
- monitorar os níveis de creatinina sérica.
- evitar o uso concomitante de diuréticos de alça.

Caso ocorram reações adversas, será reduzida a velocidade de administração ou será suspensa a administração.

O tratamento adequado depende da natureza e gravidade da reação adversa.

Em caso de choque, deve-se aplicar o tratamento médico padrão. As medidas padrão para prevenir infecções resultantes do uso de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos incluem a seleção dos doadores, a realização de provas de detecção para as doações individuais e os bancos de plasma para marcadores específicos de infecção, e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação ou eliminação de vírus. Apesar destas medidas, caso sejam administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos, não se pode excluir totalmente a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos. Isto é aplicável também aos vírus desconhecidos ou emergentes e a outros patógenos.

As medidas adotadas são consideradas eficazes para os vírus encapsulados como o VIH, VHB e VHC, e para os vírus não encapsulados da hepatite A e o parvovírus B19.

Existe experiência clínica que assegura a ausência de transmissões de hepatite A ou do parvovírus B19 com imunoglobulinas e também se assume que o conteúdo de anticorpos contribui de forma considerável à segurança viral.

Cada vez que se administra Flebogamma® 5% DIF a um paciente, recomenda-se indicar o nome e o número do lote do medicamento para manter um vínculo entre o paciente e o lote do medicamento.

**Precauções especiais a respeito dos excipientes: Este medicamento contém 50 mg de sorbitol por ml como excipiente. Aqueles pacientes que padeçam de problemas hereditários pouco comuns de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento. Devido a esta intolerância à frutose, deve-se extremar a precaução em bebês e em crianças pequenas, uma vez que esta intolerância pode não ter sido diagnosticada ainda, podendo ser fatal.** Não é de se esperar interferências na determinação dos níveis de glicose no sangue.

#### Gravidez e lactação

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término.

Informar ao médico se está amamentando.

A inocuidade deste produto não foi demonstrada para sua utilização durante a gravidez através de ensaios clínicos controlados e, portanto, só deve ser administrado durante a gestação e o aleitamento materno quando for estritamente necessário.

A longa experiência clínica com imunoglobulinas indica que não são esperados efeitos prejudiciais durante a gestação, nem ao feto nem ao recém nascido.

As imunoglobulinas são excretadas no leite materno e podem contribuir com a transmissão de anticorpos protetores ao neonato.

#### Efeitos sobre a condução e uso de máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade para conduzir e utilizar máquinas.

Dado que Flebogamma® 5% DIF pode provocar enjoo, os pacientes devem ter precaução ao conduzir e utilizar máquinas.

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

##### Vacinas de vírus vivos atenuados

A administração de imunoglobulinas pode alterar a eficácia das vacinas de vírus vivos atenuados como sarampo, rubéola, caxumba e varicela durante um período de ao menos 6 semanas e até 3 meses. Após a administração deste produto, deve se passar um intervalo de 3 meses antes de vacinar com vacinas de vírus vivos atenuados. No caso do sarampo, esta interação pode chegar até 1 ano. Portanto, aos pacientes vacinados frente ao sarampo deve-se comprovar o estado do anticorpos destes.

##### Interferência em provas sorológicas

Depois da injeção de imunoglobulina, o incremento transitório de vários dos anticorpos transferidos de forma passiva ao sangue do paciente pode dar lugar à aparição de falsos positivos em provas sorológicas.

A transmissão passiva de anticorpos de antígenos eritrocitários, por exemplo A, B, D, pode interferir em algumas provas sorológicas de anticorpos eritrocitários, por exemplo o teste de antglobulina (teste de Coombs).

##### Incompatibilidades:

Flebogamma® 5% DIF não deve ser misturada a outros medicamentos ou soluções intravenosas e deve-se utilizar um equipo de transfusão exclusivamente para sua administração.

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A validade do produto é indicada na etiqueta. Este produto é válido por um período de até 2 (dois) anos após sua data de fabricação desde que conservado adequadamente como descrito na embalagem.

Não utilizar após a data de validade impressa na embalagem e na etiqueta.

Conservar entre 2 °C e 8 °C, sob refrigeração.

Descartar o conteúdo não utilizado devido ao risco de contaminação bacteriana.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

A solução deve ser transparente ou ligeiramente opalescente. Não devem ser utilizadas as soluções que estejam turvas ou apresentem sedimentos.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance e da visão das crianças.**

#### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O produto deve ser levado à temperatura ambiente ou à temperatura corporal antes da administração.

Flebogamma® 5% DIF deve ser administrada por via intravenosa a uma velocidade de infusão de 0,01 - 0,02 ml/kg/min. durante os primeiros 30 minutos. Se bem tolerada, a velocidade de administração pode ser aumentada gradualmente até no máximo 0,1 ml/kg/min. Se aparecerem efeitos adversos, deve-se então interromper ou diminuir a velocidade de infusão, até que diminuam os sintomas.

Descartar o conteúdo não utilizado devido ao risco de contaminação bacteriana.

A posologia recomendada está detalhada na tabela abaixo:

Indicação	Dose	Frequência
Terapia de reposição em imunodeficiência primária	- dose inicial: 0,4 - 0,8 g/kg  - doses posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	Cada 2 - 4 semanas para obter um nível de IgG pré-infusão de pelo menos 4 - 6 g/l
Terapia de reposição em imunodeficiência secundária	0,2 - 0,4 g/kg	Cada 3 - 4 semanas para obter um nível de IgG pré-infusão de pelo menos 4 - 6 g/l
Crianças com SIDA	0,2 - 0,4 g/kg	Cada 3 - 4 semanas
Imunomodulação: Púrpura trombocitopênica idiopática	0,8 - 1 g/kg  ou 0,4 g/kg/dia	O primeiro dia, possibilidade de repetir ao final de 3 dias
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/dia	Durante 2 - 5 dias
Enfermidade de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg	Durante 3 - 7 dias
	ou 2 g/kg	Em várias doses durante 2 - 5 dias com associação com ácido acetilsalicílico
		Em uma dose em associação com ácido acetilsalicílico
Transplante alogênico de medula óssea: - tratamento de infecções e profilaxia da enfermidade do enxerto contra o hospede - falta persistente de produção de anticorpos	0,5 g/kg  0,5 g/kg	Cada semana a partir do sétimo dia anterior ao transplante até três meses depois do mesmo  Cada mês até que o nível de anticorpos esteja normal

#### 9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocasionalmente ocorrer reações adversas tais como calafrios, dor de cabeça, febre, vômitos, reações alérgicas, náuseas, artralgia, pressão sanguínea baixa e leve dor de nas costas.

Com pouca frequência a imunoglobulina humana normal pode causar uma repentina queda da pressão sanguínea e, em casos isolados, choque anafilático, inclusive quando os pacientes não apresentaram hipersensibilidade em anteriores administrações. Com a imunoglobulina humana normal foram observados casos de meningite asséptica reversível, casos isolados de hemólise/anemia hemolítica reversível e casos raros de reações cutâneas transitórias.

Foi observado um incremento nos níveis de creatinina sérica e/ou insuficiência renal aguda.