

Anexo A
Folha de rosto para a bula

FLEBOGAMMA

Grifols Brasil Ltda.
Solução Injetável
5% DIF, 0,5-2,5-5-10-20 g e 10% DIF, 5-10-20 g

BULA PARA O PACIENTE

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 50g/l de imunoglobulina humana normal.

COMPOSIÇÃO:

	<u>0,5 g</u>	<u>2,5 g</u>	<u>5 g</u>	<u>10 g</u>	<u>20 g</u>
-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

USO INTRAVENOSO

USO PEDIÁTRICO E ADULTO

Solução injetável

1-PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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-COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Flebogamma® 5% DIF é uma solução injetável de imunoglobulinas inalteradas procedentes do plasma humano. Flebogamma® 5% DIF é indicada em terapia de reposição, imunomodulação e transplante alogênico de medula óssea.

3-QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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.

4-O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

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

Determinadas reações adversas graves podem estar relacionadas com a velocidade de administração. A velocidade de administração recomendada, dada em **“6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”** 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 vascular cerebral, 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-se 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 padrões 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 padecem 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.

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 dos 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 antiglobulina (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.

Não use medicamento sem consultar o seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

Informe ao seu médico ou cirurgião dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez durante o tratamento ou após seu término.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao médico se você estiver amamentando.

Flebogamma® 5% DIF é de uso restrito a hospitais.

5 – ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE 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 prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Este medicamento apresenta-se na forma de solução clara ou levemente opalescente, incolor ou levemente amarelada.

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.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A dose e o regime de dosificação dependem da indicação.

Em terapia de reposição a dosificação deve ser adaptada ao paciente dependendo de sua resposta farmacocinética e clínica. A título informativo indica-se o seguinte regime de dosificação:

Terapia de reposição em síndromes de imunodeficiência primária

O regime de dosificação deve alcançar um nível de IgG pré-infusão (medido antes da seguinte infusão) de pelo menos 4-6 g/l. Após o início da terapia, são necessários de 3 a 6 meses para se alcançar um equilíbrio. A dose inicial recomendada é de 0,4 – 0,8 g/kg, seguida de pelo menos 0,2 g/kg a cada três semanas.

A dose requerida para conseguir um nível de pré-infusão de 6 g/l é da ordem de 0,2-0,8 g/kg/mês. Uma vez alcançado um nível estável, o intervalo de administração varia entre 2 – 4 semanas.

Devem ser medidos os níveis de pré-infusão com a finalidade de ajustar a dose e intervalo da dosificação.

Terapia de reposição em mieloma ou leucemia linfocítica crônica com hipogamaglobulinemia secundária grave e infecções recorrentes: terapia de reposição em crianças com SIDA (AIDS) e infecções recorrentes.

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

Púrpura trombocitopênica idiopática

No tratamento de um episódio agudo, administrar 0,8-1 g/kg no primeiro dia, podendo se repetir ao final de três dias, ou 0,4 g/kg diários durante dois a cinco dias. No caso de recaída o tratamento pode ser repetido.

Síndrome de Guillain Barré

0,4 g/kg/dia durante 3 a 7 dias.

A experiência em crianças é limitada.

Enfermidade de Kawasaki

1,6-2,0 g/kg em doses divididas entre 2 – 5 dias ou 2,0 g/kg em uma dose única. Os pacientes devem receber tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico.

Transplante alogênico de medula óssea

O tratamento com imunoglobulina humana normal pode ser realizado como parte do regime prévio ao transplante ou depois do mesmo.

No tratamento de infecções e profilaxia da enfermidade do enxerto contra o hospedeiro, a posologia é individualizada. A dose inicial normalmente é de 0,5 g/kg/semana, sendo iniciada sete dias antes do transplante até três meses após o mesmo.

No caso de falta persistente de produção de anticorpos, recomenda-se uma dose de 0,5 g/kg/mês até que o nível de anticorpos seja o normal.

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 Durante 2 – 5 dias
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/dia	Durante 3 – 7 dias
Enfermidade de Kawasaki	1,6 – 2 g/kg 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 hospedeiro	0,5 g/kg	Cada semana a partir do sétimo dia anterior ao transplante até três meses depois do mesmo
- falta persistente de produção de anticorpos	0,5 g/kg	Cada mês até que o nível de anticorpos esteja normal

Como 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.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7 – O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Consulte imediatamente seu médico ou farmacêutico e siga suas instruções

8-QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

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

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 apresentaram 8 reações adversas graves que foram consideradas como não relacionados 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 MeDRA	Avaliação da frequência das reações adversas
Investigações 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	Frequente
	Enjôo	Pouco frequente
Transtornos respiratórios, torácicos e mediastínicos	Bronquite, tosse, dificuldade respiratória	Pouco frequentes
Transtornos gastrointestinais	Diarreia, 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

A maioria dos relatos de reações adversas recebidos pelo fabricante desde que o produto foi autorizado para ambas concentrações foram desconforto no peito / dor no peito, rubor / vermelhidão, pressão sanguínea aumentada ou diminuída, mal-estar, dispnéia ou dificuldade respiratória, náuseas, vômitos, febre / aumento da temperatura corporal, dor nas costas, dor de cabeça e rigores / sensação tremendo de frio.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

Informe a empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC) através do 0800 709 2444.

Flebogamma® 5% DIF destina-se a administração intravenosa. No caso de aparecerem reações alérgicas, a infusão deverá ser imediatamente interrompida.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Não se conhecem suas consequências, visto que não foram descritos casos de superdosagem.

Flebogamma® 5% DIF é de uso restrito a hospitais.

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 Umuarama, 263 - Vila Perneta
83325-000 - Pinhais - PR
Cond. Portal da Serra
CGC: 02513899/0001-71
SAC: 0800 709 2444

Uso restrito a hospitais
Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em

BULA PARA O PACIENTE

Flebogamma® 10% DIF, 5 – 10 – 20 g
IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL (IgIV)

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES:

Apresentado em frasco com solução injetável com 100 g/l de imunoglobulina humana normal.

COMPOSIÇÃO:

	<u>5 g</u>	<u>10 g</u>	<u>20 g</u>
-Princípio Ativo:			
Imunoglobulina humana normal	5 g	10 g	20 g
-Excipientes:			
D-Sorbitol			
Água para injeção q.s.p.	50 ml	100 ml	200 ml

USO INTRAVENOSO
USO PEDIÁTRICO E ADULTO

Solução injetável

1-PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Flebogamma® 10% DIF é indicada em:

Terapia de reposição em adultos, crianças e adolescentes (0-18 anos) em:

- Síndromes da imunodeficiência primária com produção de anticorpos comprometida.
- Hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com leucemia linfocítica crônica, nos quais os antibióticos profiláticos têm falhado.
- Hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes em fase de platô com mieloma múltiplo que não responderam a vacinação pneumocócica.
- Hipogamaglobulinemia em pacientes após transplante alogênico de células troncos hematopoiéticas (HSCT).

Terapia de reposição em crianças e adolescentes (0-18 anos) com:

- SIDA congênita com recorrentes infecções bacterianas.

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

- Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI), em pacientes com alto risco de sangramento ou antes de cirurgia para correção da contagem de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Doença de Kawasaki.

2-COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Flebogamma® 10% DIF pertence ao grupo farmacoterapêutico chamado soros imunes e imunoglobulinas. Este medicamento é indicado em terapia de reposição e imunomodulação.

3-QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Hipersensibilidade para substância ativa ou para qualquer um dos excipientes (ver seção 4- “O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?”).

Hipersensibilidade à imunoglobulinas humanas, especialmente em casos muito raro de deficiência de IgA, quando o paciente tem anticorpos contra IgA.

Intolerância hereditária à frutose (ver seção 4- “O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?”).

4-O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

Alguns efeitos secundários podem ocorrer mais frequentemente:

- Em caso de alta taxa de infusão
- Se você tem hipo ou agamaglobulinemia (uma condição que implica baixos níveis de imunoglobulina no sangue) com ou sem deficiência de IgA
- Se você está usando Flebogamma® 10% DIF pela primeira vez, ou se tiver sido mudada para uma imunoglobulina humana normal (IgIV) alternativa do produto, ou se faz algum tempo desde sua última infusão (por exemplo, várias semanas). Você vai ser devidamente acompanhado até uma hora depois da infusão para detectar possíveis efeitos colaterais.

Reações alérgicas são raras. Isso pode ocorrer principalmente se você tiver um número insuficiente de imunoglobulinas do tipo IgA em seu sangue ou seu tiver desenvolvido anticorpos contra a IgA

Raramente, a imunoglobulina humana normal pode induzir uma queda na pressão arterial com reação alérgica, mesmo se você tivesse tolerado o tratamento prévio com imunoglobulina humana normal

Pacientes com fatores de risco pré-existentes

Por favor, informe seu médico se você tem alguma outra condição de risco e/ou doença, pois é necessária a precaução em pacientes com fatores de risco pré-existentes para possíveis eventos trombóticos. Em particular, informe seu médico se você tem:

- diabetes
- pressão arterial elevada
- histórico de doença vascular ou trombose
- excesso de peso
- baixo volume de sangue
- doenças que aumentam a viscosidade do sangue
- idade avançada

Pacientes com problemas renais

Se você tiver um problema renal, seu médico deve considerar a possibilidade de interromper o tratamento, pois os casos de insuficiência renal aguda têm sido relatados em pacientes recebendo terapia de IgIV, geralmente em pacientes com fatores de risco.

Informe seu médico, mesmo se qualquer uma das circunstâncias mencionadas acima tenha acontecido com você no passado.

Alerta especial de segurança

Quando se administram medicamentos derivados do sangue ou plasma humano, deve-se adotar um número de medidas para prevenir uma possível transmissão de infecções aos pacientes. Estas medidas incluem uma seleção cuidadosa dos doadores de sangue e plasma para garantir a exclusão de doadores com risco de ter infecções, a análise de cada doação e de misturas do plasma para detectar possíveis vírus ou infecções. Os fabricantes destes medicamentos incluem mais uma série de etapas de processamento do sangue ou plasma que podem inativar ou eliminar o vírus. Apesar disso, quando se administram medicamentos derivados de sangue ou plasma humanos, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser excluída totalmente. Isso também se refere a vírus e agentes infecciosos emergentes ou de natureza desconhecida.

As medidas adotadas são consideradas eficazes para os vírus encapsulados como o vírus da imunodeficiência humana (VIH), o vírus da hepatite B e o vírus da hepatite C, mas podem ter um valor limitado para vírus não encapsulados tais como o vírus da hepatite A e o parvovírus B19.

As imunoglobulinas não têm sido associados com infecções por hepatite A ou o parvovírus B19, possivelmente porque os anticorpos contra estas infecções, que estão contidos no produto, são protetores.

Interações medicamentosas

- Por favor, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver tomando ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.
- Efeitos sobre as vacinas: Flebogamma® 10% DIF pode reduzir a eficácia de alguns tipos de vacinas (vacinas de vírus vivos atenuados), tais como sarampo, rubéola, caxumba e varicela.

Efeitos sobre exames de sangue

Depois de receber Flebogamma® 10% DIF, os resultados de alguns exames de sangue (testes sorológicos) pode ser interferido por certo tempo. Se você fizer um teste de sangue depois de receber Flebogamma® 10% DIF, informe o seu médico ou analista que tenha feito a administração deste medicamento.

Gravidez e lactação

Se você estiver grávida ou amamentando deve informar ao seu médico. Seu médico irá decidir se Flebogamma® 10% DIF pode ser usado durante a gravidez e lactação

Pergunte ao seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Efeitos sobre a condução e uso de máquinas

Pode ocorrer tontura e, por vezes, pode afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Informações importantes sobre alguns dos componentes de Flebogamma® 10% DIF

Este medicamento contém 50 mg de sorbitol por ml. Se tiver sido informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares informe o seu médico antes de tomar este medicamento.

Nos bebês e crianças jovens intolerância hereditária à frutose pode ainda não ser diagnosticada e pode ser fatal, portanto, não devem tomar este medicamento.

Não use medicamento sem consultar o seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

Informe ao seu médico ou cirurgião dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez durante o tratamento ou após seu término.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao médico se você estiver amamentando.

Flebogamma® 10% DIF é de uso restrito a hospitais.

5 – ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE 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 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.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A dose e o regime de dosificação dependem da indicação.

Em terapia de reposição a dosificação deve ser adaptada ao paciente dependendo de sua resposta farmacocinética e clínica. A título informativo indica-se o seguinte regime de dosificação.

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 e adolescentes com SIDA	0,2 – 0,4 g/kg	Cada 3 – 4 semanas
Hipogamaglobulinemia (< 4 g/l) em pacientes após transplante alogênico de células troncos hematopoieticas	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	No primeiro dia, se possível repetir uma vez a cada 3 dias Durante 2 – 5 dias
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/dia	Durante 5 dias
Doença de Kawasaki	1,6 – 2 g/kg ou 2 g/kg	Em várias doses durante 2 – 5 dias com associação com ácido acetilsalicílico Em uma dose em associação com ácido acetilsalicílico
População pediátrica	Ver acima	Ver acima

População pediátrica

Como a posologia para cada indicação é dada pelo peso corporal e ajustada à evolução clínica das condições acima mencionadas, a posologia em crianças não é considerada diferente da dos adultos.

Como Usar

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

Flebogamma® 10% DIF deve ser administrada por via intravenosa a uma velocidade de infusão de 0,01 ml/kg/min durante os primeiros 30 minutos. Se tolerado, avance para 0,02 ml/kg/min para o segundo 30 minutos. Novamente, se tolerado, avance de 0,04 ml/kg/min para o terceiro 30 minutos. Se o paciente tolera bem a infusão, um aumento de 0,02 ml/kg/min pode ser feito em intervalos de 30 minutos até um máximo de 0,08 ml/kg/min.

Tem sido relatado que a frequência de reações adversas a IgIV aumenta com a velocidade de infusão. As taxas de infusão durante a infusão inicial deve ser lenta. Se não houver reações adversas, a taxa de infusão para infusão subsequente pode ser aumentada lentamente até a taxa máxima. Para pacientes com reações adversas, é aconselhável reduzir a taxa de infusão em perfusões subsequentes e limitar a taxa máxima de 0,04 ml/kg/min ou administrar IgIV na concentração de 5% (ver seção 4- “O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?”).

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7 – O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Consulte imediatamente seu médico ou farmacêutico e siga suas instruções

Você não deve administrar uma dose dupla para compensar a dose que se esqueceu.

8-QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Como todos os medicamentos, Flebogamma® 10% DIF pode causar efeitos secundários, ainda que nem todas as pessoas os sofram.

Em casos raros e isolados, os seguintes efeitos secundários foram relatados com preparações de imunoglobulina. **Informe o seu médico se alguns dos seguintes efeitos secundários ocorrerem durante ou após a infusão:**

- Uma queda repentina na pressão sanguínea e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo se você não demonstrar hipersensibilidade à administração anterior.
- Casos de meningite temporária (meningite asséptica reversível).
- Casos de redução temporária do número de células vermelhas no sangue (anemia hemolítica reversível/hemólise).
- Casos de transtornos de reações cutâneas.
- Aumento do nível de creatinina sérica e/ou insuficiência renal aguda.
- Reações tromboembólicas tais como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar, trombose venosa profunda.

Três estudos clínicos com Flebogamma® 10% DIF foram realizados. Nestes estudos, diferentes efeitos secundários foram observados. Estes efeitos secundários e a frequência são detalhadas a seguir utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequentes (afetam mais de 1 utilizador em 10)
- Frequentes (afeta 1 a 10 utilizadores em 100)
- Pouco frequentes (afeta 1 a 10 utilizadores em 1.000)
- Raras (afeta 1 a 10 utilizadores em 10.000)
- Muito raras (afetam menos de 1 utilizador em 10.000)
- Não é conhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Muito frequentes:

- dor de cabeça

Frequentes:

- taquicardia (aceleração da atividade cardíaca)
- hipotensão (pressão baixa)
- náuseas
- dor nas costas
- mialgia (dor muscular)
- dor
- febre (aumento da temperatura corporal)
- rigores (sensação tremendo de frio)

Pouco frequentes:

- influenza (gripe)
- infecção urinária
- glóbulos vermelhos e glóbulos brancos diminuídos
- anorexia (falta de apetite)
- tonturas (enjôo)
- síndrome radicular (dor nas costas ou pescoço e outros sintomas, tais como dormência, formigamento e fraqueza nos braços ou pernas)
- síncope vasovagal (perda temporária de consciência)
- tremor / calafrios
- conjuntivite (inflamação da conjuntiva dos olhos)
- maculopatia (doença da mácula, na retina dos olhos)
- fotofobia (sensibilidade excessiva à luz)
- dor de ouvido
- vertigem
- pressão sanguínea aumentada ou diminuída
- rubor (vermelhidão)
- hematoma
- trombose
- gotejamento pós-nasal (muco excessivo)
- dor sinusal
- chiado
- dor abdominal (incluindo distensão abdominal e dor abdominal superior)
- diarreia
- flatulência
- vômitos
- acne
- equimose (hematoma na pele de grandes dimensões)
- eritema (vermelhidão da pele)
- prurido (comichão)
- exantema (erupção da pele)
- artralgia (dor nas articulações)
- espasmos musculares ou tensão muscular
- dor de garganta
- dor nas extremidades
- desconforto no peito / dor no peito
- sensação de frio
- reação relacionada à infusão e a reação no local da infusão (incluindo eritema perfusão local e dor no local da infusão)
- fadiga
- sentimento nervoso (nervosismo)
- gripe como doença
- mal-estar
- edema periférico
- diminuição da hemoglobina
- aumento da frequência cardíaca

Se algum dos efeitos secundários se agravarem ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados acima, informe o seu médico ou farmacêutico.

A maioria dos relatos de reações adversas recebidos pelo fabricante desde que o produto foi autorizado para ambas concentrações foram desconforto no peito / dor no peito, rubor / vermelhidão, pressão sanguínea aumentada ou diminuída, mal-estar, dispnéia ou dificuldade respiratória, náuseas, vômitos, febre / aumento da temperatura corporal, dor nas costas, dor de cabeça e rigores / sensação tremendo de frio.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

Informe a empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC) através do 0800 709 2444.

Flebogamma® 10% DIF destina-se a administração intravenosa. No caso de aparecerem reações alérgicas, a infusão deverá ser imediatamente interrompida.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

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

População Pediátrica

Informações sobre overdose em crianças não foi estabelecida com Flebogamma® 10% DIF. No entanto, como na população adulta, overdose pode levar à sobrecarga de fluido e hiperviscosidade como acontece com qualquer outra imunoglobulina intravenosa.

Flebogamma® 10% DIF é de uso restrito a hospitais.

DIZERES LEGAIS

Flebogamma® 10% DIF

Registro MS: 1.3641.0002.006-3 – 5 g
Registro MS: 1.3641.0002.007-1 – 10 g
Registro MS: 1.3641.0002.008-1 – 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 Umuarama, 263 - Vila Pernetá
83325-000 - Pinhais - PR
Cond. Portal da Serra
CGC: 02513899/0001-71
SAC: 0800 709 2444

Uso restrito a hospitais
Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

[illegible]