

# 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.

	<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

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 congênicas;
- 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 equilfbrio 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.

**Reações à Infusão:** Hipersensitividade (e.x., anafilaxia), dor de cabeça, diarréia, taquicardia, fadiga, tontura, mal-estar, calafrios, rubor, urticária ou outras reações na pele, sibilos ou outros desconfortos no peito, náusea, vômitos, rigores, dor nas costas, mialgia, artralgia, e alterações na pressão sanguínea.

**Renal:** Disfunção renal aguda/falência, nefropatia osmótica.

**Respiratória:** Apnéia, Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), Lesão Pulmonar Aguda associada a Transfusão (TRALI), cianose, hipoxemia, edema pulmonar, dispnéia, bromcoespasmo.

**Cardiovascular:** Parada Cardíaca, tromboembolismo, colapso vascular, hipotensão.

**Neurológico:** Coma, perda da consciência, convulsões, tremor, síndrome da meningite asséptica.

**Tegumentar:** Síndrome de Stevens-Johnson, epidermólise, eritema multiforme, dermatites (e.x. dermatite bolhosa).

**Hematológico:** Pancitopenia, leucopenia, hemólise, teste de antiglobulina direta positiva (Coombs).

**Musculoesquelético:** Dor nas costas.

**Gastrointestinal:** Disfunção hepática, dor abdominal.

**Geral/Corpo como um todo:** Febre, rigores.

#### 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.**

Av. Gianni Agnelli, 1909

Fazendinha 83607-430

Campo Largo - PR

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 18/05/2015

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: ≥1/10

- frequentes: ≥1/100, <1/10

- pouco frequentes: ≥1/1.000, <1/100

- raras: ≥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.

Frequência das **Reações Adversas em estudos clínicos** com Flebogamma® 5% DIF

<b>Sistema de classificação de órgãos</b>	<b>Termo preferido pela MeDRA</b>	<b>Avaliação da frequência das reações adversas</b>
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	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”.

A maioria das reações adversas relatadas **na pós-comercialização**, recebidas desde que o produto foi autorizado para ambas concentrações foram dor no peito, rubor, pressão sangúinea aumentada e diminuída, mal-estar, dispnéia, náusea, vômito, febre, dor nas costas, dor de cabeça e calafrios.

Visto que as reações adversas são relatadas voluntariamente após aprovação por uma população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal para a exposição do produto. As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso na pós-aprovação do produto imunoglobulina intravenosa e **publicadas na literatura** (*Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Transfus Med Rev 2003; 17:241-51; Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. Clin Rev Allergy Immunol, 2005; 29:173-184*) incluindo Flebogamma® 5% DIF e 10% DIF.



3047524

Flebogamma 5% DIF

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.

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 ratazanas 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.

Flebogamma 5% DIF

Flebogamma 5% DIF