

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Flebogamma DIF 100 mg/ml, solução para perfusão.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Imunoglobulina humana normal (IgIV)

Um ml contém:

Imunoglobulina humana normal.....100 mg  
(pureza mínima de 97% IgG)

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

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

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

Distribuição das subclasses de IgG (valores aproxim.):

IgG<sub>1</sub> 66,6%

IgG<sub>2</sub> 27,9%

IgG<sub>3</sub> 3,0%

IgG<sub>4</sub> 2,5%

O conteúdo máximo em IgA é de 100 microgramas/ml.

Produzida a partir do plasma de dadores humanos.

Excipiente com efeito conhecido:

Um ml contém 50 mg de D-sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão

A solução é transparente ou ligeiramente opalescente e incolor ou amarela clara.

A Flebogamma DIF é isotónica, com uma osmolalidade de 240 até 370 mOsm/kg.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Terapêutica de substituição em adultos, crianças e adolescentes (2-18 anos) em:

- Síndromes de imunodeficiência primária com produção diminuída de anticorpos (ver secção 4.4).
- Hipogamaglobulinémia e infeções bacterianas recorrentes em doentes com leucemia linfocítica crónica nos quais a administração profilática de antibióticos não foi bem sucedida.
- Hipogamaglobulinémia e infeções bacterianas recorrentes em doentes com mieloma múltiplo em fase de *planalto* que não responderam à imunização pneumocócica.
- Hipogamaglobulinémia em doentes após transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (HSCT).

- SIDA congénita com infeções bacterianas recorrentes.

#### Imunomodulação em adultos, crianças e adolescentes (2-18 anos) em:

- Trombocitopénia imune primária (TIP), em doentes com elevado risco de hemorragia ou antes de cirurgia para correção da contagem de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Doença de Kawasaki.

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

A terapêutica de substituição deve ser iniciada e monitorizada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de imunodeficiências.

##### Posologia

A dose e o regime de dosagem dependem da indicação.

Na terapêutica de substituição, a dose poderá ter que ser individualizada para cada doente dependendo da farmacocinética e da resposta clínica. Os regimes de dosagem apresentados a seguir são fornecidos como orientação.

##### Terapêutica de substituição em síndromes de imunodeficiência primária

O regime de dosagem deve atingir um nível de IgG (medido antes da perfusão seguinte) de pelo menos 5 a 6 g/l. Para que ocorra uma situação de equilíbrio, são necessários três a seis meses após o início da terapêutica. A dose inicial recomendada é de 0,4 – 0,8 g/kg administrada de uma vez, seguida de pelo menos 0,2 g/kg administradas a cada três a quatro semanas.

A dose necessária para atingir um nível de 5 - 6 g/l é da ordem dos 0,2 – 0,8 g/kg/mês. O intervalo entre doses, depois de atingido um estado de equilíbrio, varia entre 3 – 4 semanas.

Devem ser medidos os níveis mínimos e avaliados em conjunto com a incidência da infeção. Para reduzir a velocidade da infeção, pode ser necessário aumentar a dose e alcançar níveis mínimos mais elevados.

##### Hipogamaglobulinémia e infeções bacterianas recorrentes em doentes com leucemia linfocítica crónica nos quais a administração profilática de antibióticos não foi bem sucedida; hipogamaglobulinémia e infeções bacterianas recorrentes em doentes com mieloma múltiplo em fase de planalto que não responderam à imunização pneumocócica; SIDA congénita com infeções bacterianas recorrentes

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

##### Hipogamaglobulinémia em doentes após transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas

A dose recomendada é 0,2 – 0,4 g/kg a cada três a quatro semanas. Os níveis mínimos devem ser mantidos acima de 5 g/l.

##### Trombocitopénia imune primária

Existem dois esquemas de tratamento alternativos:

- 0,8 – 1 g/kg administrados no primeiro dia; esta dose pode ser repetida uma vez no espaço de 3 dias
- 0,4 g/kg administrados diariamente durante dois a cinco dias.

O tratamento pode ser repetido em caso de recidiva.

#### Síndrome de Guillain Barré

0,4 g/kg/dia durante 5 dias.

#### Doença de Kawasaki

Devem ser administrados 1,6 – 2,0 g/kg em doses divididas no espaço de dois a cinco dias ou 2,0 g/kg em dose única. Os doentes devem receber um tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico.

As recomendações de dose estão resumidas no quadro seguinte:

| <b>Indicação</b>   | <b>Dose</b>  | <b>Frequência de injeções</b>   |
|--|--|---|
| Terapêutica de substituição em imunodeficiência primária   | - dose inicial:<br>0,4 – 0,8 g/kg<br>- subsequentemente:<br>0,2 – 0,8 g/kg | a cada 3 – 4 semanas para obter um nível mínimo de IgG de pelo menos 5 – 6 g/l  |
| Terapêutica de substituição em imunodeficiência secundária   | 0,2 – 0,4 g/kg   | a cada 3 – 4 semanas para obter um nível mínimo de IgG de pelo menos 5 – 6 g/l  |
| SIDA congénita   | 0,2 – 0,4 g/kg   | a cada 3 – 4 semanas  |
| Hipogamaglobulinémia (< 4 g/l) em doentes após transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas | 0,2 – 0,4 g/kg   | a cada 3 – 4 semanas para obter um nível mínimo de IgG acima de 5 g/l   |
| <b>Imunomodulação:</b>   |  |   |
| Trombocitopénia imune primária   | 0,8 – 1 g/kg<br>ou<br>0,4 g/kg/d   | no primeiro dia, se possível repetida uma vez no espaço de 3 dias<br><br>durante 2 a 5 dias   |
| Síndrome de Guillain Barré   | 0,4 g/kg/d   | durante 5 dias  |
| Doença de Kawasaki   | 1,6 – 2 g/kg<br>ou<br>2 g/kg   | em doses divididas durante 2 - 5 dias, em associação com ácido acetilsalicílico<br><br>uma dose, em associação com ácido acetilsalicílico |

#### *População pediátrica*

Flebogamma DIF 100 mg/ml é contraindicada em crianças de 0 a 2 anos de idade (ver secção 4.3).

A posologia em crianças e adolescentes (2-18 anos) não é diferente da dos adultos, uma vez que a posologia para cada indicação é dada consoante o peso e ajustada ao resultado clínico das condições acima mencionadas.

## Modo de administração

Por via intravenosa.

A Flebogamma DIF 100 mg/ml deve ser administrada por via intravenosa a uma velocidade inicial de 0,01 ml/kg/min durante os primeiros trinta minutos. Se tolerada, aumentar até 0,02 ml/kg/min nos 30 minutos seguintes. Novamente, se tolerada, aumentar até 0,04 ml/kg/min nos terceiros 30 minutos. Se o doente tolera bem a perfusão, podem ser feitos aumentos adicionais de 0,02 ml/kg/min em intervalos de 30 minutos até um máximo de 0,08 ml/kg/min.

Foi relatado que a frequência das reações adversas à IgIV aumenta com a velocidade de perfusão. A velocidade de perfusão durante as perfusões iniciais deve ser baixa. Se não houver reações adversas, a velocidade de perfusão das subsequentes perfusões pode ser lentamente aumentada até à velocidade máxima. Para os doentes que sentem reações adversas, é aconselhável reduzir a velocidade de perfusão nas perfusões subsequentes e limitar a velocidade máxima a 0,04 ml/kg/min, ou administrar a IgIV a uma concentração de 5% (ver secção 4.4).

### **4.3 Contraindicações**

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

Hipersensibilidade a imunoglobulinas humanas, especialmente em doentes com anticorpos contra a IgA.

Intolerância à frutose (ver secção 4.4).

Em bebés e crianças jovens (de 0 a 2 anos de idade) a intolerância hereditária à frutose (IHF) pode ainda não ter sido diagnosticada e pode ser fatal, pelo que não deverão receber este medicamento.

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

#### **Sorbitol**

**Cada ml deste medicamento contém 50 mg de sorbitol. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.**

**Em pessoas com mais de 2 anos de idade com IHF desenvolve-se uma aversão espontânea para alimentos contendo frutose e pode ser combinada com o aparecimento de sintomas (vómitos, distúrbios gastrointestinais, apatia, atraso na estatura e no peso). Por esse motivo, deve ser analisado o histórico detalhado de cada doente em relação aos sintomas de IHF, antes de receber Flebogamma DIF.**

**Em caso de administração inadvertida e de suspeita de intolerância à frutose, a perfusão deve ser terminada imediatamente, devem ser restabelecidos os níveis normais de glicemia e a função dos órgãos deve ser estabilizada através de cuidados intensivos.**

**Não são esperadas interferências com a determinação dos níveis de glucose no sangue.**

Determinadas reações adversas graves podem estar relacionadas com a velocidade de perfusão. A velocidade de perfusão apresentada na secção 4.2. deve ser rigorosamente respeitada. Os doentes devem ser atentamente monitorizados e cuidadosamente observados para quaisquer sintomas que possam aparecer durante o período de perfusão.

Algumas reações adversas podem ocorrer com maior frequência:

- no caso de uma elevada velocidade de perfusão
- em doentes que estão a receber imunoglobulina humana normal pela primeira vez ou, em casos raros, quando o medicamento de imunoglobulina humana normal é substituído ou após um longo intervalo de tempo desde a perfusão anterior.

As potenciais complicações podem ser evitadas garantindo que os doentes:

- não são sensíveis à imunoglobulina humana normal injetando inicialmente o medicamento lentamente (a uma velocidade inicial de 0,01 ml/kg/min)
- são cuidadosamente monitorizados para quaisquer sintomas durante o período de perfusão. Em particular, doentes nunca expostos à imunoglobulina humana normal, doentes que estavam a receber uma outra IgIV alternativa ou quando tenha decorrido um longo intervalo desde a última perfusão devem ser monitorizados durante a primeira perfusão e durante a primeira hora após a primeira perfusão, de forma a detetar potenciais sinais adversos. Todos os outros doentes devem ser observados pelo menos durante 20 minutos após a administração.

No caso de reação adversa, deve ser reduzida a velocidade de administração ou interromper a perfusão.

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

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

Em todos os doentes, a administração de IgIV requer:

- hidratação adequada antes do início da perfusão com IgIV
- monitorização da produção de urina
- monitorização dos níveis séricos de creatinina
- evitar a utilização concomitante de diuréticos da ansa

### Hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade verdadeira são raras. Podem ocorrer em doentes com anticorpos anti-IgA.

A administração de IgIV não está indicada em doentes com deficiência de IgA seletiva, nos casos em que a deficiência de IgA é a única anomalia preocupante.

Em casos raros, a imunoglobulina humana normal pode levar a uma baixa da tensão sanguínea com reação anafilática, mesmo em doentes que tenham anteriormente tolerado o tratamento com imunoglobulina humana normal.

### Tromboembolismo

Existe evidência clínica de uma associação entre a administração de IgIV e ocorrências tromboembólicas tais como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (incluindo apoplexia), embolia pulmonar e trombose venosa profunda, que se supõe relacionada a um aumento relativo da viscosidade sanguínea provocada pela grande quantidade de imunoglobulina administrada em doentes de risco. Deve ter-se prudência ao prescrever e administrar IgIV a doentes obesos e a doentes com fatores de risco preexistentes para ocorrências trombóticas (tais como idade avançada, hipertensão, diabetes mellitus e historial de doença vascular ou episódios trombóticos, doentes com distúrbios trombofílicos adquiridos ou inatos, doentes com períodos prolongados de imobilização, doentes com hipovolémia grave e doentes com patologias que aumentem a viscosidade do sangue).

Em doentes com risco de reações adversas tromboembólicas, os medicamentos de IgIV devem ser administrados na mais baixa velocidade de perfusão e dose possíveis.

### Insuficiência renal aguda

Foram assinalados casos de insuficiência renal aguda em doentes submetidos a terapêutica com IgIV. Na maioria dos casos, foram identificados fatores de risco como insuficiência renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolémia, excesso de peso, utilização concomitante de medicamentos potencialmente nefrotóxicos ou idade acima dos 65 anos.

Em caso de insuficiência renal, deve ser considerada a interrupção do tratamento com IgIV. Estes casos de disfunção renal e insuficiência renal aguda foram associados à utilização de muitos dos

medicamentos IgIV comercializados contendo vários excipientes como sacarose, glucose e maltose, e aqueles contendo sacarose como estabilizador foram responsáveis por uma parte significativa do número total de casos. Nos doentes de risco, pode ser considerada a utilização de medicamentos IgIV que não contenham estes excipientes. A Flebogamma DIF não contém sacarose, maltose ou glucose.

Em doentes com risco de insuficiência renal aguda, os medicamentos de IgIV devem ser administrados na mais baixa velocidade de perfusão e dose possíveis.

#### Síndrome de meningite asséptica (SMA)

Foi notificada a ocorrência de síndrome de meningite asséptica em associação com o tratamento com IgIV. A suspensão do tratamento com IgIV resultou na remissão da SMA dentro de vários dias sem sequelas. A síndrome surge, normalmente, dentro das primeiras horas até dois dias após o tratamento com IgIV. Os estudos do líquido cefalorraquidiano são normalmente positivos com uma pleocitose até vários milhares de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente da série granulocítica, e níveis elevados de proteínas até várias centenas de mg/ml. A SMA pode ocorrer mais frequentemente associada com tratamentos de IgIV com doses elevadas (2g/kg).

#### Anemia hemolítica

Os medicamentos de IgIV podem conter anticorpos de grupo sanguíneo que podem atuar como hemolisinas e induzir o revestimento *in vivo* dos glóbulos vermelhos com imunoglobulina, causando uma reação de antiglobulina direta positiva (Teste de Coombs) e raramente, hemólise. Pode ser desenvolvida anemia hemolítica subsequentemente à terapêutica com IgIV devido ao aumento da sequestração de glóbulos vermelhos (GV). Os recetores de IgIV devem ser monitorizados para sinais e sintomas clínicos de hemólise. (Ver secção 4.8)

#### Interferência com testes serológicos

Após a injeção com imunoglobulina o aumento transitório dos vários anticorpos transferidos passivamente para o sangue do doente pode resultar em falsos resultados positivos em testes serológicos.

A transmissão passiva de anticorpos para antigénios eritrocitários, p.e., A, B, D, pode interferir com alguns testes serológicos para anticorpos de glóbulos vermelhos, como por exemplo o teste de antiglobulina direto (TAD, teste de Coombs direto).

#### Agentes transmissíveis

As medidas padrão para a prevenção de infeções resultantes da utilização de medicamentos derivados do plasma ou sangue humano incluem a seleção de dadores, triagem das dádivas individuais e das pools de plasma quanto a marcadores específicos de infeção e a inclusão de etapas de fabrico eficientes para a inativação/remoção de vírus. Apesar disto, quando são administrados medicamentos derivados do plasma ou sangue humano, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogénicos.

As medidas adotadas são consideradas eficazes para vírus com envelope tais como VIH, VHB e VHC, e para os vírus sem envelope VHA e parvovirus B19.

Existem evidências tranquilizadoras relativamente à ausência de transmissão do vírus da hepatite A ou do parvovirus B19 com as imunoglobulinas, admitindo-se também que o conteúdo em anticorpos fornece uma importante contribuição para a segurança viral.

Recomenda-se vivamente que sempre que a Flebogamma DIF é administrada a um doente, o nome e o número de lote do medicamento sejam registados, de forma a manter uma ligação entre o doente e o lote do medicamento.

### Estudo de segurança pós-autorização

Um estudo de segurança pós-autorização sugeriu uma taxa mais elevada de perfusões associadas a acontecimentos adversos potencialmente relacionados com Flebogamma DIF 100 mg/ml em comparação com Flebogamma DIF 50 mg/ml (ver secção 5.1).

### População pediátrica

É recomendável efetuar a monitorização dos sinais vitais dos doentes quando se administra Flebogamma DIF a doentes pediátricos.

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

### Vacinas de vírus vivos atenuados

A administração de imunoglobulina pode diminuir, por um período mínimo de 6 semanas e de até 3 meses, a eficácia de vacinas de vírus vivos atenuados como as do sarampo, rubéola, parotidite e varicela. Depois da administração deste medicamento, deve decorrer um intervalo de 3 meses antes da vacinação com vacinas de vírus vivos atenuados. No caso do sarampo, a diminuição pode persistir até 1 ano. Assim sendo, os doentes que recebem vacinas contra o sarampo devem testar o seu nível de anticorpos.

### População pediátrica

É expectável que a população pediátrica possa apresentar as mesmas interações que as mencionadas para os adultos.

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

### Gravidez

A segurança deste medicamento para utilização em mulheres grávidas não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados e deve portanto ser administrado com prudência a grávidas e mães em aleitamento. Os medicamentos de IgIV evidenciaram a capacidade de atravessar a placenta, de forma aumentada após o terceiro trimestre. A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são de esperar efeitos nefastos na gravidez, ou no feto e no recém-nascido.

### Amamentação

As imunoglobulinas são excretadas no leite e podem contribuir para a proteção dos recém-nascidos da entrada de agentes patogénicos através das mucosas.

### Fertilidade

A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são esperados efeitos nocivos na fertilidade.

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

A capacidade de conduzir e utilizar máquinas pode ficar diminuída por algumas reações adversas, tais como tonturas, associadas com a Flebogamma DIF. Doentes que sintam reações adversas durante o tratamento devem esperar que estas se resolvam antes de conduzir ou utilizar máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

Podem ocorrer ocasionalmente reações adversas tais como calafrios, cefaleias, tonturas, febre, vômitos, reações alérgicas, náuseas, artralgias, tensão arterial baixa e dor lombar inferior moderada.

As imunoglobulinas humanas normais podem provocar raramente uma baixa súbita da tensão arterial e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando o doente não tenha evidenciado hipersensibilidade em administrações anteriores.

Com a administração da imunoglobulina normal humana, têm sido observados casos de meningite asséptica reversível e casos raros de reações cutâneas transitórias (incluindo lúpus eritematoso cutâneo - frequência desconhecida). Foram observadas reações hemolíticas reversíveis em doentes, principalmente os pertencentes aos grupos sanguíneos A, B e AB. Raramente, podem ocorrer casos de anemia hemolítica com necessidade de transfusão, após terapêutica com doses elevadas de IgIV (ver também secção 4.4).

Têm sido observados casos de aumento do nível de creatinina sérica e/ou falência renal aguda.

Muito raramente: Reações tromboembólicas tais como enfarte do miocárdio, apoplexia, embolismo pulmonar e trombose venosa profunda.

Para segurança com respeito a agentes transmissíveis, ver secção 4.4.

#### Lista tabelada das reações adversas

Foi observado um aumento da frequência de reações adversas durante os ensaios clínicos provavelmente relacionado com o aumento da velocidade de infusão (ver secção 4.2).

A tabela apresentada em baixo está de acordo com a classificação de sistemas de órgãos MedDRA (CSO e Nível de Termo Preferencial).

As frequências foram determinadas de acordo com a seguinte convenção:

- Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )
- Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )
- Muito raros ( $< 1/10.000$ )
- Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Frequência de Reações Adversas (RAs) nos estudos clínicos com Flebogamma DIF 100 mg/ml

| <b>Classes de sistemas de órgãos (CSO) segundo a base de dados MedDRA</b> | <b>Reação adversa</b>                                     | <b>Frequência</b> |
|---|---|-------------------|
| Infeções e infestações  | Gripe, infeção do trato urinário                          | Pouco frequentes  |
| Doenças do sangue e do sistema linfático                                  | Bicitopénia, leucopénia                                   | Pouco frequentes  |
| Doenças do metabolismo e da nutrição                                      | Anorexia  | Pouco frequentes  |
| Doenças do sistema nervoso  | Cefaleias   | Muito frequentes  |
|   | Tonturas, síndrome radicular, síncope vasovagal, tremores | Pouco frequentes  |
| Afeções oculares  | Conjuntivite, maculopatia, fotofobia                      | Pouco frequentes  |
| Afeções do ouvido e do labirinto  | Dor de ouvido, vertigem                                   | Pouco frequentes  |
| Cardiopatias  | Taquicardia   | Frequentes        |
| Vasculopatias   | Hipotensão  | Frequentes        |
|   | Hipertensão diastólica, rubor,                            | Pouco frequentes  |

| <b>Classes de sistemas de órgãos (CSO) segundo a base de dados MedDRA</b> | <b>Reação adversa</b>   | <b>Frequência</b> |
|---|---|-------------------|
|   | hematoma, hipertensão, hipertensão sistólica, trombose  |                   |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino                          | Rinorreia posterior, dor associada à sinusite, pieira   | Pouco frequentes  |
| Doenças gastrointestinais   | Náuseas   | Frequentes        |
|   | Distensão abdominal, dor abdominal, dor abdominal superior, diarreia, flatulência, vômitos  | Pouco frequentes  |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                                | Acne, equimoses, eritema, prurido, erupção cutânea  | Pouco frequentes  |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos                     | Dor nas costas, mialgia   | Frequentes        |
|   | Artralgia, espasmos musculares, rigidez muscular, dor no pescoço, dor nas extremidades  | Pouco frequentes  |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração                | Dor, pirexia, calafrios   | Frequentes        |
|   | Desconforto no peito, dor no peito, arrepios, fadiga, sensação de frio, agitação, síndrome gripal, reação relacionada com a administração, eritema no local da administração, dor no local da administração, reação no local da administração, mal-estar, edema periférico. | Pouco frequentes  |
| Exames complementares de diagnóstico                                      | Aumento da temperatura corporal   | Frequentes        |
|   | Diminuição da pressão arterial diastólica, aumento da pressão arterial, aumento da pressão arterial sistólica, diminuição da hemoglobina, aumento do batimento cardíaco.  | Pouco frequentes  |

#### Descrição de reações adversas selecionadas

As RAMs mais notificadas pós-comercialização recebidas desde que o medicamento foi autorizado nas duas concentrações consistiram em dor torácica, rubores, aumento e diminuição da tensão arterial, mal-estar, dispneia, náuseas, vômitos, pirexia, dor nas costas, cefaleias e calafrios.

#### População pediátrica

Foram avaliados os resultados de segurança de 4 doentes pediátricos (com  $\leq 17$  anos de idade) incluídos no estudo de IDP (Imunodeficiência Primária) e os resultados de 12 crianças (entre 3 a 16 anos de idade) incluídos no estudo de PTI (Púrpura Trombocitopénica Idiopática). Observou-se que a proporção de cefaleias, calafrios, pirexia, náuseas, vômitos, hipotensão, aumento da frequência cardíaca e dores nas costas em crianças foi mais elevada do que em adultos. Foi notificada cianose numa criança mas não em adultos. A avaliação dos sinais vitais da população pediátrica em ensaios clínicos não indicou qualquer padrão de alterações clinicamente relevantes.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do: INFARMED, I.P., Direção de Gestão do Risco de Medicamentos, Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53,

1749-004 Lisboa,  
Tel: +351 21 798 71 40,  
Fax: + 351 21 798 73 97,  
Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>,  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt).

#### **4.9 Sobredosagem**

A sobredosagem pode levar a uma sobrecarga e hiperviscosidade de fluido, especialmente em doentes de risco, incluindo doentes mais idosos ou doentes com insuficiência renal.

##### População pediátrica

Não foram estudados os efeitos de sobredosagem em crianças com Flebogamma DIF. No entanto, tal como na população adulta, a sobredosagem pode originar uma sobrecarga e hiperviscosidade de fluido tal como com as outras imunoglobulinas intravenosas.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: soro imunológico e imunoglobulinas: imunoglobulinas, humanas normais, para administração intravascular, código ATC: J06BA02.

Imunoglobulina normal humana contém principalmente imunoglobulina G (IgG) com um amplo espectro de anticorpos contra agentes infecciosos.

Imunoglobulina normal humana contém os anticorpos IgG presentes na população normal. É normalmente preparada a partir de pools de plasma de não menos de 1000 dadores. Apresenta uma distribuição de subclasses de imunoglobulinas G aproximadamente proporcional à do plasma humano nativo.

Doses adequadas deste medicamento podem restaurar níveis anormalmente baixos de imunoglobulina G para valores normais.

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

Foram realizados três ensaios clínicos com Flebogamma DIF, um com a terapêutica de substituição em doentes com imunodeficiência primária (tanto em adultos como em crianças com mais de 6 anos) e dois com imunomodulação, em doentes com púrpura trombocitopénica imune (um em doentes adultos e o outro tanto em adultos como em crianças com idades entre os 3 e os 16 anos).

Num estudo de segurança pós-autorização que incluiu 66 doentes, Flebogamma DIF 100 mg/ml apresentou uma taxa mais elevada (18,46%, n=24/130) de perfusões associadas a acontecimentos adversos potencialmente relacionados do que Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22%, n=3/135). Contudo, um indivíduo tratado com Flebogamma DIF 100 mg/ml apresentou episódios ligeiros de cefaleias em todas as perfusões e um outro doente teve 2 episódios de pirexia em 2 perfusões. É de salientar que estes 2 indivíduos contribuíram para a frequência mais elevada de perfusões com reações neste grupo. Não houve mais nenhum indivíduo com mais de 1 perfusão que apresentasse reações adversas em ambos os grupos.

#### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A imunoglobulina humana normal fica imediata e completamente disponível na circulação do recetor após a administração intravenosa. É distribuída relativamente depressa entre o plasma e o fluido

extravascular; depois de aproximadamente 3 a 5 dias, o equilíbrio é atingido entre os compartimentos intra e extravascular.

A Flebogamma DIF 100 mg/ml tem um tempo de semivida de 34 - 37 dias. Este tempo de semivida pode variar de doente para doente, especialmente na imunodeficiência primária.

A IgG e os complexos IgG são metabolizados em células do sistema retículo-endotelial.

#### *População pediátrica*

Não são esperadas diferenças nas propriedades farmacocinéticas na população pediátrica.

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

Foram efetuados estudos de toxicidade de dose simples em ratos e ratinhos. A ausência de mortalidade nos ensaios pré-clínicos realizados com a Flebogamma DIF com doses até 2500 mg/kg, e a falta de quaisquer sinais adversos confirmados relevantes que afetem o sistema respiratório, circulatório e sistema nervoso central, dos animais tratados sustenta a segurança de Flebogamma DIF.

Os estudos de toxicidade de dose repetida e os estudos de toxicidade embrio-fetal são impraticáveis devido à indução e à interferência com anticorpos. Não foram estudados os efeitos do medicamento no sistema imunitário do recém-nascido.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

D-sorbitol

Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30 °C.

Não congelar.

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

50 ml, 100 ml ou 200 ml de solução em frascos para injetáveis (vidro tipo II) com tampa (borracha de cloro-butilo).

Embalagem: 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

O medicamento deve ser levado à temperatura ambiente ou à temperatura corporal antes da utilização.

A solução deve ser transparente ou ligeiramente opalescente e incolor ou amarela pálida. Soluções que se apresentem turvas ou tenham depósito não devem ser usadas.

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

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

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

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

EU/1/07/404/006-008

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

Data da primeira autorização: 23 de agosto de 2007  
Data da última renovação: 24 de abril 2017

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

**10/2018**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.