

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Flebogamma DIF 50 mg/ml, solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Imunoglobulina humana normal (IgIV)

Um ml contém:

Imunoglobulina humana normal.....50 mg
(pureza mínima de 97% IgG)

Cada frasco de 10 ml contém: 0,5 g de imunoglobulina humana normal

Cada frasco de 50 ml contém: 2,5 g de imunoglobulina humana normal

Cada frasco de 100 ml contém: 5 g de imunoglobulina humana normal

Cada frasco de 200 ml contém: 10 g de imunoglobulina humana normal

Cada frasco de 400 ml contém: 20 g de imunoglobulina humana normal

Distribuição das subclasses de IgG (valores aproxim.):

IgG₁ 66,6%

IgG₂ 28,5%

IgG₃ 2,7%

IgG₄ 2,2%

O nível mínimo de IgG anti-sarampo é de 4,5 UI/ml.

O conteúdo máximo em IgA é de 50 microgramas/ml.

Produzida a partir do plasma de doadores 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 (IDP) com produção diminuída de anticorpos.
- Imunodeficiências secundárias (IDS) em doentes que têm infeções graves ou recorrentes, em caso de tratamento antibiótico ineficaz e **deficiência comprovada de anticorpos específicos (DCAE)*** ou nível sérico de IgG <4 g/l.

*DCAE = incapacidade de obter um aumento pelo menos 2 vezes superior do título de anticorpos IgG contra as vacinas pneumocócicas polissacáridas e de antígenos polipeptídicos.

Profilaxia pré/pós-exposição ao sarampo em adultos, crianças e adolescentes (2 – 18 anos) suscetíveis nos quais a imunização ativa é contraindicada ou não aconselhada.

Deve ainda ter-se em consideração as recomendações oficiais sobre utilização de imunoglobulinas humanas intravenosas na profilaxia pré/pós-exposição ao sarampo e na imunização ativa.

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

- Trombocitopenia 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 (juntamente com ácido acetilsalicílico; ver 4.2)
- Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC)
- Neuropatia motora multifocal (NMM)

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com IgIV deve ser iniciada e monitorizada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de doenças do sistema imunitário.

Posologia

A dose e o regime posológico dependem da indicação.

A dose poderá ter que ser individualizada para cada doente dependendo da resposta clínica. A dose baseada no peso corporal pode necessitar de ajuste em doentes com baixo peso ou com peso excessivo.

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 6 g/l ou no intervalo de referência de valores normais para o grupo etário populacional. Para que ocorra uma situação de equilíbrio (níveis de IgG no estado de equilíbrio), são necessários 3 – 6 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 administrada a cada 3 – 4 semanas.

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

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

Terapêutica de substituição em imunodeficiências secundárias (como definido em 4.1)

A dose recomendada é 0,2 – 0,4 g/kg a cada 3 – 4 semanas.

Os níveis mínimos de IgG devem ser determinados e avaliados em conjunto com a incidência da infecção. A dose deve ser ajustada conforme necessário para se obter a proteção ótima contra as infecções, podendo ser necessário um aumento em doentes com infecção persistente; pode ter-se em consideração uma diminuição da dose quando o doente permanece sem infecção.

Profilaxia pré/pós-exposição ao sarampo

Profilaxia pós-exposição

Se um doente suscetível tiver sido exposto ao sarampo, a administração de uma dose de 0,4 g/kg assim que possível, e no período de 6 dias após a exposição, deverá fornecer um nível sérico > 240 mUI/ml de anticorpos contra o sarampo durante, pelo menos, 2 semanas. Os níveis séricos devem ser verificados após 2 semanas e documentados. Poderá, possivelmente, ser necessário repetir uma dose de 0,4 g/kg uma vez após 2 semanas para manter o nível sérico > 240 mUI/ml.

Se um doente com IDP/IDS tiver sido exposto ao sarampo e receber perfusões de IgIV regularmente, deverá considerar-se a administração de uma dose extra de IgIV assim que possível e no período de 6 dias após a exposição. Uma dose de 0,4 g/kg deverá fornecer um nível sérico > 240 mUI/ml de anticorpos contra o sarampo durante, pelo menos, 2 semanas.

Profilaxia pré-exposição

Se um doente com IDP/IDS apresentar um risco de exposição futura ao sarampo e receber uma dose de manutenção de IgIV inferior a 0,53 g/kg em intervalos de 3 – 4 semanas, esta dose deverá ser aumentada uma vez para 0,53 g/kg. Isto deverá fornecer um nível sérico > 240 mUI/ml de anticorpos contra o sarampo durante, pelo menos, 22 dias após a perfusão.

Imunomodulação na:

Trombocitopénia imune primária

Existem dois esquemas de tratamento alternativos:

- 0,8 – 1 g/kg administrados no dia 1; esta dose pode ser repetida uma vez no espaço de 3 dias.
- 0,4 g/kg administrados diariamente durante 2 – 5 dias. O tratamento pode ser repetido em caso de recidiva.

Síndrome de Guillain Barré

0,4 g/kg/dia durante 5 dias (é possível repetir o tratamento em caso de recidiva).

Doença de Kawasaki

Devem ser administrados 2,0 g/kg em dose única. Os doentes devem receber um tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico.

Polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC)

Dose inicial: 2 g/kg repartidos durante 2 - 5 dias consecutivos.

Doses de manutenção: 1 g/kg durante 1 - 2 dias consecutivos em intervalos de 3 semanas.

O efeito do tratamento deve ser avaliado após cada ciclo; se não se observar qualquer efeito do tratamento após 6 meses, o tratamento deve ser descontinuado.

Se o tratamento for eficaz, o tratamento prolongado deve ser sujeito à apreciação dos médicos com base na resposta do doente e na duração da resposta. A posologia e o intervalo entre as doses podem ter de ser adaptados de acordo com a evolução individual da doença.

Neuropatia motora multifocal (NMM)

Dose inicial: 2 g/kg repartidos durante 2 - 5 dias consecutivos.

Dose de manutenção: 1 g/kg em intervalos de 2 a 4 semanas ou 2 g/kg em intervalos de 4 a 8 semanas

O efeito do tratamento deve ser avaliado após cada ciclo; se não se observar qualquer efeito do tratamento após 6 meses, o tratamento deve ser descontinuado.

Se o tratamento for eficaz, o tratamento prolongado deve ser sujeito à apreciação dos médicos com base na resposta do doente e na duração da resposta. A posologia e o intervalo entre as doses podem ter de ser adaptados de acordo com a evolução individual da doença.

As recomendações de dose estão resumidas no quadro seguinte:

Indicação	Dose	Frequência de perfusões
Terapêutica de substituição:		
Síndromes de imunodeficiência primária	Dose inicial: 0,4 – 0,8 g/kg Dose de manutenção: 0,2 – 0,8 g/kg	em intervalos de 3 – 4 semanas
Imunodeficiências secundárias (como definido em 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg	em intervalos de 3 – 4 semanas
Profilaxia pré/pós-exposição ao sarampo:		
Profilaxia pós-exposição em doentes suscetíveis	0,4 g/kg	Assim que possível e no período de 6 dias, possivelmente a ser repetido uma vez após 2 semanas, para manter o nível sérico de anticorpos contra o sarampo > 240mUI/ml
Profilaxia pós-exposição em doentes com IDP/IDS	0,4 g/kg	Além da terapêutica de manutenção, administrar uma dose extra no período de 6 dias após a exposição
Profilaxia pré-exposição em doentes com IDP/IDS	0,53 g/kg	Se um doente receber uma dose de manutenção inferior a 0,53 g/kg em intervalos de 3 – 4 semanas, esta dose deverá ser aumentada uma vez para, pelo menos, 0,53 g/kg
Imunomodulação:		
Trombocitopenia imune primária	0,8 – 1 g/kg ou 0,4 g/kg/d	no primeiro dia, se possível repetida uma vez no espaço de 3 dias durante 2 a 5 dias
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 dias
Doença de Kawasaki	2 g/kg	uma dose, em associação com ácido acetilsalicílico
Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC)	Dose inicial: 2 g/kg Dose de manutenção: 1 g/kg	em doses repartidas durante 2 - 5 dias em intervalos de 3 semanas em doses divididas durante 1 - 2 dias
Neuropatia motora multifocal (NMM)	Dose inicial: 2 g/kg Dose de manutenção: 1 g/kg ou 2 g/kg	em doses repartidas durante 2 - 5 dias consecutivos em intervalos de 2 - 4 semanas em intervalos de 4 - 8 semanas em doses repartidas durante 2 - 5 dias

População pediátrica

Flebogamma DIF 50 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 tem de ser ajustada ao resultado clínico das condições acima mencionadas.

Compromisso hepático

Não existem elementos disponíveis para exigir um ajuste posológico.

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos a menos que clinicamente justificados, ver secção 4.4.

Idosos

Não são necessários ajustes posológicos a menos que clinicamente justificados, ver secção 4.4.

Modo de administração

Por via intravenosa.

A Flebogamma DIF 50 mg/ml deve ser administrada por via intravenosa a uma velocidade inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante os primeiros trinta minutos. Ver secção 4.4. No caso de uma reação adversa, tem de se reduzir a velocidade da administração ou interromper a perfusão. Se bem tolerada, a velocidade de administração pode ser gradualmente aumentada até ao máximo de 0,1 ml/kg/min.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa (imunoglobulinas humanas) ou a qualquer um dos excipientes (ver secções 4.4 e 6.1).

Intolerância hereditária 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 poderão receber este medicamento.

Doentes com deficiência seletiva de IgA que desenvolvam anticorpos contra a IgA, dado que a administração de um medicamento que contenha IgA pode causar anafilaxia.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sorbitol

Este medicamento não pode ser dado aos doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) a menos que estritamente necessário.

Os bebés e crianças pequenas (com menos de 2 anos de idade) podem ainda não ter sido diagnosticados com intolerância hereditária à frutose (IHF). Os medicamentos (contendo sorbitol/frutose) administrados por via intravenosa podem colocar a vida em risco e devem ser contraindicados nesta população a menos que exista uma enorme necessidade clínica e não existam alternativas disponíveis.

Tem de ser recolhido um histórico detalhado relativamente aos sintomas da IHF para cada doente antes de lhe ser administrado este medicamento.

Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do medicamento administrado deve ser claramente registado.

Precauções de utilização

As potenciais complicações podem ser evitadas garantindo que os doentes:

- não são sensíveis à imunoglobulina humana normal administrando inicialmente o medicamento lentamente (a uma velocidade inicial de 0,01 – 0,02 ml/kg/min)
- são cuidadosamente monitorizados para quaisquer sintomas durante o período de perfusão. Em particular, doentes nunca expostos a 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, num enquadramento de cuidados de saúde controlado, de forma a detetar potenciais sinais adversos e a assegurar que seja possível administrar tratamento urgente imediatamente, caso ocorra algum problema. Todos os outros doentes devem ser observados pelo menos durante 20 minutos após a administração.

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 (ver 4.5)

No caso de uma reação adversa, tem de se reduzir a velocidade da perfusão ou interromper a perfusão. O tratamento necessário depende da natureza e gravidade da reação adversa.

Reação relacionada com a perfusão

Determinadas reações adversas como cefaleias, rubores, arrepios, mialgia, respiração sibilante, taquicardia, lombalgia, náuseas e hipotensão podem estar relacionadas com a velocidade da perfusão. A velocidade de perfusão recomendada, indicada na secção 4.2, tem de ser seguida rigorosamente. Os doentes têm de ser monitorizados com frequência e cuidadosamente observados para deteção de quaisquer sintomas durante todo o período de perfusão.

Podem ocorrer mais frequentemente reações adversas

- em doentes que receberam pela primeira vez uma imunoglobulina humana normal ou, em casos raros, quando o medicamento à base de uma imunoglobulina humana normal é mudado ou quando decorreu um intervalo prolongado desde a perfusão anterior
- em doentes com uma infeção ativa ou com inflamação crónica subjacente

Hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade são raras.

Pode desenvolver-se anafilaxia em doentes:

- com IgA não detetável que têm anticorpos anti-IgA
- que toleraram tratamentos anteriores com imunoglobulina humana normal

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

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.

Os parâmetros renais devem ser avaliados antes da perfusão de IgIV, especialmente em doentes que se considera terem um risco potencial acrescido de desenvolvimento de insuficiência renal aguda, e novamente em intervalos apropriados. Em doentes em risco de insuficiência renal aguda, os medicamentos à base de IgIV devem ser administrados na velocidade mínima de perfusão e numa dose praticável. Em caso de insuficiência renal, deve ser considerada a interrupção do tratamento com IgIV.

Embora tenham sido associados casos de disfunção renal e insuficiência renal aguda à utilização de muitos dos medicamentos IgIV comercializados contendo vários excipientes como sacarose, glucose e maltose, aqueles contendo sacarose como estabilizador foram responsáveis por uma parte significativa do número total de casos. Nos doentes em risco, pode ser considerada a utilização de medicamentos IgIV que não contenham estes excipientes. A Flebogamma DIF não contém sacarose, maltose ou glucose.

Síndrome de meningite asséptica (SMA)

Foi notificada a ocorrência de SMA em associação com o tratamento com IgIV. A síndrome surge, normalmente, dentro das primeiras horas até dois dias após o tratamento com IgIV. Os estudos do líquido cefalorraquidiano (LCR) são normalmente positivos com uma pleocitose até vários milhares de células por mm³, predominantemente da série granulocítica, e níveis elevados de proteínas até várias centenas de mg/dl. A SMA pode ocorrer mais frequentemente associada com tratamentos de IgIV com doses elevadas (2 g/kg).

Os doentes que apresentem estes sinais e sintomas devem ser submetidos a um exame neurológico rigoroso, incluindo estudos do LCR, para excluir outras causas de meningite.

A descontinuação do tratamento com IgIV resultou na remissão da SMA ao fim de alguns dias sem deixar sequelas.

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 (GV) 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 GV. Os recetores de IgIV devem ser monitorizados para sinais e sintomas clínicos de hemólise. (Ver secção 4.8).

Neutropenia/leucopenia

Foram notificados casos de diminuição transitória da contagem de neutrófilos e/ou episódios de neutropenia, por vezes graves, após o tratamento com IgIV. Estas ocorrem habitualmente horas ou dias após a administração da IgIV e resolve-se espontaneamente ao fim de 7 a 14 dias.

Lesão Pulmonar Aguda Relacionada com a Transusão (TRALI)

Em doentes medicados com IgIV foram notificados alguns casos de edema pulmonar agudo não cardiogénico [Lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão (TRALI)]. A TRALI é

caracterizada por hipoxia grave, dispneia, taquipneia, cianose, febre e hipotensão. Os sintomas de TRALI desenvolvem-se habitualmente durante uma transfusão ou no período de 6 horas após esta terminar, frequentemente no período de 1 - 2 horas. Assim sendo, os recetores de uma IgIV têm de ser monitorizados e a perfusão de IgIV tem de ser imediatamente interrompida no caso de reações adversas pulmonares. A TRALI é uma patologia potencialmente fatal que exige tratamento imediato numa unidade de cuidados intensivos.

Interferência com testes serológicos

Após a administração de 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 antígenos 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 o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite B (VHB) e vírus da hepatite C (VHC) e para os vírus sem envelope como o vírus da hepatite A (VHA) e parvovírus B19.

Existem evidências tranquilizadoras relativamente à ausência de transmissão do vírus da hepatite A ou do parvovírus 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.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 7,35 mg de sódio por 100 ml, equivalente a 0,37% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

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.

Diuréticos da ansa

Evitar a utilização concomitante de diuréticos da ansa.

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. Os medicamentos de IgIV evidenciaram a capacidade de atravessar a placenta, de forma aumentada durante o terceiro trimestre.

A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são esperados efeitos nefastos na gravidez, ou no feto e no recém-nascido.

Amamentação

A segurança deste medicamento não foi estabelecida para utilização em mães a amamentar em ensaios clínicos controlados e, por conseguinte, só deve ser administrado a mães a amamentar com precaução. As imunoglobulinas são excretadas no leite humano. Não se preveem efeitos em recém-nascidos/lactentes que estejam a ser amamentados.

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

As reações adversas causadas pelas imunoglobulinas humanas normais (frequência decrescente) englobam (ver também a secção 4.4):

- arrepios, cefaleias, tonturas, febre, vômitos, reações alérgicas, náuseas, artralgias, tensão arterial baixa e dor lombar inferior moderada
- reações hemolíticas reversíveis, especialmente em doentes com os grupos sanguíneos A, B e AB e (raramente) anemia hemolítica que exige transfusão
- (raramente) uma diminuição súbita da tensão arterial e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando o doente não apresentou hipersensibilidade a uma administração anterior
- (raramente) reações cutâneas transitórias (incluindo lúpus eritematoso cutâneo - frequência desconhecida)
- (muito raramente) reações tromboembólicas como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar e trombozes venosas profundas

- casos de meningite asséptica reversível
- casos de aumento do nível da creatinina sérica e/ou ocorrência de insuficiência renal aguda
- casos de lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão (TRALI)

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

Lista tabelada das reações adversas

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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- 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.

Fonte da base de dados de segurança obtida de ensaios clínicos e de estudos de segurança pós-autorização num total de 128 doentes expostos a Flebogamma DIF 50 mg/ml (com um total de 1.318 perfusões)

Classes de sistemas de órgãos segundo MedDRA	Reação adversa	Frequência por doente	Frequência por perfusão
Infeções e infestações	Nasofaringite	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Pouco frequentes	Raros
Perturbações do foro psiquiátrico	Comportamento anormal	Pouco frequentes	Raros
Doenças do sistema nervoso	Enxaqueca	Pouco frequentes	Raros
	Cefaleias	Muito frequentes	Frequentes
	Tonturas	Frequentes	Pouco frequentes
Cardiopatias	Taquicardia	Frequentes	Frequentes
	Doença cardiovascular	Pouco frequentes	Raros
Vasculopatias	Hipertensão	Frequentes	Pouco frequentes
	Hipertensão diastólica	Frequentes	Pouco frequentes
	Hipertensão sistólica	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Hipotensão	Frequentes	Frequentes
	Hipotensão diastólica	Frequentes	Frequentes
	Flutuação da tensão arterial	Pouco frequentes	Raros
	Rubores	Pouco frequentes	Raros
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Bronquite	Frequentes	Pouco frequentes
	Dispneia	Pouco frequentes	Raros
	Asma	Pouco frequentes	Raros
	Epistaxe	Pouco frequentes	Raros
	Tosse produtiva	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Tosse	Pouco frequentes	Raros
	Respiração sibilante	Frequentes	Pouco frequentes
	Dor laríngea	Pouco frequentes	Raros
	Desconforto nasal	Pouco frequentes	Raros

Classes de sistemas de órgãos segundo MedDRA	Reação adversa	Frequência por doente	Frequência por perfusão
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Frequentes	Pouco frequentes
	Vómitos	Frequentes	Pouco frequentes
	Dor na região abdominal superior	Frequentes	Pouco frequentes
	Dor abdominal	Frequentes	Pouco frequentes
	Náuseas	Frequentes	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea pruriginosa	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Dermatite de contacto	Pouco frequentes	Raros
	Urticária	Frequentes	Pouco frequentes
	Prurido	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Erupção cutânea	Pouco frequentes	Raros
	Hiperidrose	Pouco frequentes	Raros
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Frequentes	Pouco frequentes
	Mialgia	Frequentes	Pouco frequentes
	Lombalgia	Frequentes	Pouco frequentes
	Dor no pescoço	Pouco frequentes	Raros
	Dor nas extremidades	Pouco frequentes	Raros
	Espasmos musculares	Pouco frequentes	Raros
Doenças renais e urinárias	Retenção urinária	Pouco frequentes	Raros
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Muito frequentes	Frequentes
	Dor torácica	Pouco frequentes	Raros
	Edema periférico	Pouco frequentes	Raros
	Calafrios	Frequentes	Pouco frequentes
	Arrepios	Frequentes	Pouco frequentes
	Dor	Frequentes	Pouco frequentes
	Astenia	Pouco frequentes	Raros
	Reação no local de injeção	Frequentes	Pouco frequentes
	Eritema no local de perfusão	Pouco frequentes	Raros
	Extravasamento no local de perfusão	Pouco frequentes	Raros
	Prurido no local de injeção	Pouco frequentes	Raros
	Inflamação no local de perfusão	Pouco frequentes	Raros
	Tumefação no local de injeção	Pouco frequentes	Raros
	Edema no local de injeção	Pouco frequentes	Raros
	Dor no local de perfusão	Pouco frequentes	Raros
	Dor no local de injeção	Pouco frequentes	Raros
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da tensão arterial	Pouco frequentes	Raros
	Aumento da tensão arterial sistólica	Frequentes	Pouco frequentes
	Diminuição da tensão arterial sistólica	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Aumento da temperatura corporal	Frequentes	Pouco frequentes
	Aumento da alanina aminotransferase	Pouco frequentes	Raros
	Teste de Coombs positivo	Frequentes	Pouco frequentes
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reação relacionada com a perfusão	Pouco frequentes	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 em 29 doentes pediátricos (doentes com ≤ 17 anos de idade) incluídos nos estudos de Imunodeficiência Primária (IDP). Observou-se que a proporção de cefaleias, pirexia, taquicardia e hipotensão em crianças foi mais elevada do que 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 **sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem pode levar a uma sobrecarga e hiperviscosidade de fluido, especialmente em doentes de risco, incluindo bebés, doentes mais idosos ou doentes com insuficiência cardíaca ou renal (ver secção 4.4).

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. Num ensaio clínico com doentes crónicos com PTI foi atingido um aumento significativo nos níveis médios de plaquetas ($64000/\mu\text{l}$) embora não tenham sido atingidos os valores normais.

Foram realizados três ensaios clínicos com Flebogamma DIF, dois com a terapêutica de substituição em doentes com imunodeficiência primária (um em adultos e crianças com mais de 10 anos e outro em

crianças com idades entre os 2 e os 16 anos) e outro com imunomodulação em doentes adultos com púrpura trombocitopénica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A imunoglobulina humana normal fica imediata e completamente disponível na circulação do recetor após a administração intravenosa.

Distribuição

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.

Eliminação

A Flebogamma DIF 50 mg/ml tem um tempo de semivida de 30 - 32 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.

Profilaxia pré/pós-exposição ao sarampo (ver referências)

Não foram efetuados estudos clínicos em doentes suscetíveis em relação à *Profilaxia pré/pós-exposição ao sarampo*.

Flebogamma DIF 50 mg/ml cumpre a especificação para o limiar mínimo de potência de anticorpos contra a sarampo de 0,36 x o Padrão do Centro de Avaliação e Investigação Biológica (*Center for Biologics Evaluation and Research* - CBER). A posologia baseia-se nos cálculos da farmacocinética com base no peso corporal, volume de sangue e semivida das imunoglobulinas. Estes cálculos preveem um:

- Título sérico aos 13,5 dias = 270 mUI/ml (dose: 0,4 g/kg). Isto fornece mais do que duas vezes a margem de segurança do título de proteção de 120 mUI/ml da OMS
- Título sérico aos 22 dias ($t_{1/2}$) = 180 mUI/ml (dose: 0,4 g/kg)
- Título sérico aos 22 dias ($t_{1/2}$) = 238,5 mUI/ml (dose: 0,53 g/kg – profilaxia pré-exposição)

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, nem com outros medicamentos à base de IgIVs.

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

10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml ou 400 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 (não mais de 30 °C) 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/1/07/404/001-005

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

MM/AAAA

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

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.):

IgG₁ 66,6%

IgG₂ 27,9%

IgG₃ 3,0%

IgG₄ 2,5%

O nível mínimo de IgG anti-sarampo é de 9 UI/ml.

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 (IDP) com produção diminuída de anticorpos.
- Imunodeficiências secundárias (IDS) em doentes que têm infeções graves ou recorrentes, em caso de tratamento antibiótico ineficaz e **deficiência comprovada de anticorpos específicos (DCAE)*** ou nível sérico de IgG <4 g/l.

*DCAE = incapacidade de obter um aumento pelo menos 2 vezes superior do título de anticorpos IgG contra as vacinas pneumocócicas polissacáridas e de antígenos polipeptídicos.

Profilaxia pré/pós-exposição ao sarampo em adultos, crianças e adolescentes (2 – 18 anos) suscetíveis nos quais a imunização ativa é contraindicada ou não aconselhada.

Deve ainda ter-se em consideração as recomendações oficiais sobre utilização de imunoglobulinas humanas intravenosas na profilaxia pré/pós-exposição ao sarampo e na imunização ativa.

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

- Trombocitopenia 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 (juntamente com ácido acetilsalicílico; ver 4.2)
- Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC)
- Neuropatia motora multifocal (NMM)

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com IgIV deve ser iniciada e monitorizada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de doenças do sistema imunitário.

Posologia

A dose e o regime posológico dependem da indicação.

A dose poderá ter que ser individualizada para cada doente dependendo da resposta clínica. A dose baseada no peso corporal pode necessitar de ajuste em doentes com baixo peso ou com peso excessivo.

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 6 g/l ou no intervalo de referência de valores normais para o grupo etário populacional. Para que ocorra uma situação de equilíbrio (níveis de IgG no estado de equilíbrio), são necessários 3 – 6 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 3 – 4 semanas.

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

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

Terapêutica de substituição em imunodeficiências secundárias (como definido em 4.1)

A dose recomendada é 0,2 – 0,4 g/kg a cada 3 – 4 semanas.

Os níveis mínimos de IgG devem ser determinados e avaliados em conjunto com a incidência da infeção. A dose deve ser ajustada conforme necessário para se obter a proteção ótima contra as

infecções, podendo ser necessário um aumento em doentes com infeção persistente; pode ter-se em consideração uma diminuição da dose quando o doente permanece sem infeção.

Profilaxia pré/pós-exposição ao sarampo

Profilaxia pós-exposição

Se um doente suscetível tiver sido exposto ao sarampo, a administração de uma dose de 0,4 g/kg assim que possível, e no período de 6 dias após a exposição, deverá fornecer um nível sérico > 240 mUI/ml de anticorpos contra o sarampo durante, pelo menos, 2 semanas. Os níveis séricos devem ser verificados após 2 semanas e documentados. Poderá, possivelmente, ser necessário repetir uma dose de 0,4 g/kg uma vez após 2 semanas para manter o nível sérico > 240 mUI/ml.

Se um doente com IDP/IDS tiver sido exposto ao sarampo e receber perfusões de IgIV regularmente, deverá considerar-se a administração de uma dose extra de IgIV assim que possível e no período de 6 dias após a exposição. Uma dose de 0,4 g/kg deverá fornecer um nível sérico > 240 mUI/ml de anticorpos contra o sarampo durante, pelo menos, 2 semanas.

Profilaxia pré-exposição

Se um doente com IDP/IDS apresentar um risco de exposição futura ao sarampo e receber uma dose de manutenção de IgIV inferior a 0,53 g/kg em intervalos de 3 – 4 semanas, esta dose deverá ser aumentada uma vez para 0,53 g/kg. Isto deverá fornecer um nível sérico > 240 mUI/ml de anticorpos contra o sarampo durante, pelo menos, 22 dias após a perfusão.

Imunomodulação na:

Trombocitopénia imune primária

Existem dois esquemas de tratamento alternativos:

- 0,8 – 1 g/kg administrados no dia 1; esta dose pode ser repetida uma vez no espaço de 3 dias.
- 0,4 g/kg administrados diariamente durante 2 – 5 dias. O tratamento pode ser repetido em caso de recidiva.

Síndrome de Guillain Barré

0,4 g/kg/dia durante 5 dias (é possível repetir o tratamento em caso de recidiva).

Doença de Kawasaki

Devem ser administrados 2,0 g/kg em dose única. Os doentes devem receber um tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico.

Polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC)

Dose inicial: 2 g/kg repartidos durante 2 - 5 dias consecutivos.

Doses de manutenção: 1 g/kg durante 1 - 2 dias consecutivos em intervalos de 3 semanas.

O efeito do tratamento deve ser avaliado após cada ciclo; se não se observar qualquer efeito do tratamento após 6 meses, o tratamento deve ser descontinuado.

Se o tratamento for eficaz, o tratamento prolongado deve ser sujeito à apreciação dos médicos com base na resposta do doente e na duração da resposta. A posologia e o intervalo entre as doses podem ter de ser adaptados de acordo com a evolução individual da doença.

Neuropatia motora multifocal (NMM)

Dose inicial: 2 g/kg repartidos durante 2 - 5 dias consecutivos.

Dose de manutenção: 1 g/kg em intervalos de 2 a 4 semanas ou 2 g/kg em intervalos de 4 a 8 semanas

O efeito do tratamento deve ser avaliado após cada ciclo; se não se observar qualquer efeito do tratamento após 6 meses, o tratamento deve ser descontinuado.

Se o tratamento for eficaz, o tratamento prolongado deve ser sujeito à apreciação dos médicos com base na resposta do doente e na duração da resposta. A posologia e o intervalo entre as doses podem ter de ser adaptados de acordo com a evolução individual da doença.

As recomendações de dose estão resumidas no quadro seguinte:

Indicação	Dose	Frequência de perfusões
Terapêutica de substituição		
Síndromes de imunodeficiência primária	Dose inicial: 0,4 – 0,8 g/kg Dose de manutenção: 0,2 – 0,8 g/kg	em intervalos de 3 – 4 semanas
Imunodeficiências secundárias (como definido em 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg	em intervalos de 3 – 4 semanas
Profilaxia pré/pós-exposição ao sarampo		
Profilaxia pós-exposição em doentes suscetíveis	0,4 g/kg	Assim que possível e no período de 6 dias, possivelmente a ser repetido uma vez após 2 semanas, para manter o nível sérico de anticorpos contra o sarampo > 240mUI/ml
Profilaxia pós-exposição em doentes com IDP/IDS	0,4 g/kg	Além da terapêutica de manutenção, administrar uma dose extra no período de 6 dias após a exposição
Profilaxia pré-exposição em doentes com IDP/IDS	0,53 g/kg	Se um doente receber uma dose de manutenção inferior a 0,53 g/kg em intervalos de 3 – 4 semanas, esta dose deverá ser aumentada uma vez para, pelo menos, 0,53 g/kg
Imunomodulação:		
Trombocitopenia imune primária	0,8 – 1 g/kg ou 0,4 g/kg/d	no primeiro dia, se possível repetida uma vez no espaço de 3 dias durante 2 a 5 dias
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 dias
Doença de Kawasaki	2 g/kg	uma dose, em associação com ácido acetilsalicílico
Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC)	Dose inicial: 2 g/kg Dose de manutenção: 1 g/kg	em doses repartidas durante 2 - 5 dias em intervalos de 3 semanas em doses divididas durante 1 - 2 dias
Neuropatia motora multifocal (NMM)	Dose inicial: 2 g/kg Dose de manutenção: 1 g/kg ou 2 g/kg	em doses repartidas durante 2 - 5 dias consecutivos em intervalos de 2 - 4 semanas em intervalos de 4 - 8 semanas em doses repartidas durante 2 - 5 dias

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 tem de ser ajustada ao resultado clínico das condições acima mencionadas.

Compromisso hepático

Não existem elementos disponíveis para exigir um ajuste posológico.

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos a menos que clinicamente justificados, ver secção 4.4.

Idosos

Não são necessários ajustes posológicos a menos que clinicamente justificados, ver secção 4.4.

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. Ver secção 4.4. No caso de uma reação adversa, tem de se reduzir a velocidade da administração ou interromper a perfusão. Se bem 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 (imunoglobulinas humanas) ou a qualquer um dos excipientes mencionados (ver secções 4.4 e 6.1).

Intolerância hereditária 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.

Doentes com deficiência seletiva de IgA que desenvolvam anticorpos contra a IgA, dado que a administração de um medicamento que contenha IgA pode causar anafilaxia.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sorbitol

Este medicamento não pode ser dado aos doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) a menos que estritamente necessário.

Os bebés e crianças pequenas (com menos de 2 anos de idade) podem ainda não ter sido diagnosticados com intolerância hereditária à frutose (IHF). Os medicamentos (contendo sorbitol/frutose) administrados por via intravenosa podem colocar a vida em risco e devem ser contraindicados nesta população a menos que exista uma enorme necessidade clínica e não existam alternativas disponíveis.

Tem de ser recolhido um histórico detalhado relativamente aos sintomas da IHF para cada doente antes de lhe ser administrado este medicamento.

Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do medicamento administrado deve ser claramente registado.

Precauções de utilização

As potenciais complicações podem ser evitadas garantindo que os doentes:

- não são sensíveis à imunoglobulina humana normal administrando 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, num enquadramento de cuidados de saúde controlado, de forma a detetar potenciais sinais adversos e a assegurar que seja possível administrar tratamento urgente imediatamente, caso ocorra algum problema. Todos os outros doentes devem ser observados pelo menos durante 20 minutos após a administração.

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 (ver 4.5)

No caso de uma reação adversa, tem de se reduzir a velocidade da perfusão ou interromper a perfusão. O tratamento necessário depende da natureza e gravidade da reação adversa.

Reação relacionada com a perfusão

Determinadas reações adversas (p. ex. cefaleias, rubores, arrepios, mialgia, respiração sibilante, taquicardia, lombalgia, náuseas e hipotensão) podem estar relacionadas com a velocidade da perfusão. A velocidade de perfusão recomendada, indicada na secção 4.2, tem de ser seguida rigorosamente. Os doentes têm de ser monitorizados com frequência e cuidadosamente observados para deteção de quaisquer sintomas durante todo o período de perfusão.

Podem ocorrer mais frequentemente reações adversas

- em doentes que receberam pela primeira vez uma imunoglobulina humana normal ou, em casos raros, quando o medicamento à base de uma imunoglobulina humana normal é mudado ou quando decorreu um intervalo prolongado desde a perfusão anterior
- em doentes com uma infeção ativa ou com inflamação crónica subjacente

Hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade são raras.

Pode desenvolver-se anafilaxia em doentes:

- com IgA não detetável que têm anticorpos anti-IgA
- que toleraram tratamentos anteriores com imunoglobulina humana normal

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

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.

Os parâmetros renais devem ser avaliados antes da perfusão de IgIV, especialmente em doentes que se considera terem um risco potencial acrescido de desenvolvimento de insuficiência renal aguda, e novamente em intervalos apropriados. Em doentes em risco de insuficiência renal aguda, os medicamentos à base de IgIV devem ser administrados na velocidade mínima de perfusão e numa dose praticável. Em caso de insuficiência renal, deve ser considerada a interrupção do tratamento com IgIV.

Embora tenham sido associados casos de disfunção renal e insuficiência renal aguda à utilização de muitos dos medicamentos IgIV comercializados contendo vários excipientes como sacarose, glucose e maltose, aqueles contendo sacarose como estabilizador foram responsáveis por uma parte significativa do número total de casos. Nos doentes em risco, pode ser considerada a utilização de medicamentos IgIV que não contenham estes excipientes. A Flebogamma DIF não contém sacarose, maltose ou glucose.

Síndrome de meningite asséptica (SMA)

Foi notificada a ocorrência de SMA em associação com o tratamento com IgIV. A síndrome surge, normalmente, dentro das primeiras horas até dois dias após o tratamento com IgIV. Os estudos do líquido cefalorraquidiano (LCR) são normalmente positivos com uma pleocitose até vários milhares de células por mm³, 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.).

Os doentes que apresentem estes sinais e sintomas devem ser submetidos a um exame neurológico rigoroso, incluindo estudos do LCR, para excluir outras causas de meningite.

A descontinuação do tratamento com IgIV resultou na remissão da SMA ao fim de alguns dias sem deixar sequelas.

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 (GV) 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 GV. Os recetores de IgIV devem ser monitorizados para sinais e sintomas clínicos de hemólise. (Ver secção 4.8).

Neutropenia/leucopenia

Foram notificados casos de diminuição transitória da contagem de neutrófilos e/ou episódios de neutropenia, por vezes graves, após o tratamento com IgIV. Estas ocorrem habitualmente horas ou dias após a administração da IgIV e resolve-se espontaneamente ao fim de 7 a 14 dias.

Lesão Pulmonar Aguda Relacionada com a Transfusão (TRALI)

Em doentes medicados com IgIV foram notificados alguns casos de edema pulmonar agudo não cardiogénico [Lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão (TRALI)]. A TRALI é caracterizada por hipoxia grave, dispneia, taquipneia, cianose, febre e hipotensão. Os sintomas de TRALI desenvolvem-se habitualmente durante uma transfusão ou no período de 6 horas após esta terminar, frequentemente no período de 1 - 2 horas. Assim sendo, os recetores de uma IgIV têm de ser monitorizados e a perfusão de IgIV tem de ser imediatamente interrompida no caso de reações adversas pulmonares. A TRALI é uma patologia potencialmente fatal que exige tratamento imediato numa unidade de cuidados intensivos.

Interferência com testes serológicos

Após a administração de 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 antígenos 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 o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite B (VHB) e vírus da hepatite C (VHC) e para os vírus sem envelope como o vírus da hepatite A (VHA) e parvovírus B19.

Existem evidências tranquilizadoras relativamente à ausência de transmissão do vírus da hepatite A ou do parvovírus 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.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 7,35 mg de sódio por 100 ml, equivalente a 0,37% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

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.

Diuréticos da ansa

Evitar a utilização concomitante de diuréticos da ansa.

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. Os medicamentos de IgIV evidenciaram a capacidade de atravessar a placenta, de forma aumentada durante o terceiro trimestre.

A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são esperados efeitos nefastos na gravidez, ou no feto e no recém-nascido.

Amamentação

A segurança deste medicamento não foi estabelecida para utilização em mães a amamentar em ensaios clínicos controlados e, por conseguinte, só deve ser administrado a mães a amamentar com precaução. As imunoglobulinas são excretadas no leite humano. Não se preveem efeitos em recém-nascidos/lactentes que estejam a ser amamentados.

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

As reações adversas causadas pelas imunoglobulinas humanas normais (frequência decrescente) englobam (ver também a secção 4.4):

- arrepios, cefaleias, tonturas, febre, vômitos, reações alérgicas, náuseas, artralgias, tensão arterial baixa e dor lombar inferior moderada
- reações hemolíticas reversíveis, especialmente em doentes com os grupos sanguíneos A, B e AB e (raramente) anemia hemolítica que exige transfusão
- (raramente) uma diminuição súbita da tensão arterial e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando o doente não apresentou hipersensibilidade a uma administração anterior
- (raramente) reações cutâneas transitórias (incluindo lúpus eritematoso cutâneo - frequência desconhecida)
- (muito raramente) reações tromboembólicas como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar e trombozes venosas profundas
- casos de meningite asséptica reversível
- casos de aumento do nível da creatinina sérica e/ou ocorrência de insuficiência renal aguda
- casos de lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão (TRALI)

Para informação sobre 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.

Fonte da base de dados de segurança obtida de ensaios clínicos e de estudos de segurança pós-autorização num total de 160 doentes expostos a Flebogamma DIF 100 mg/ml (com um total de 915 perfusões)

Classes de sistemas de órgãos segundo MedDRA	Reação adversa	Frequência por doente	Frequência por perfusão
Infecções e infestações	Meningite asséptica	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Infeção das vias urinária	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Gripe	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Bicitopenia,	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Leucopenia	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónias	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Agitação	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso	Síncope	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Radiculopatia	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Cefaleias	Muito frequentes	Muito frequentes
	Tremores	Frequentes	Pouco frequentes
	Tonturas	Frequentes	Pouco frequentes
Afeções oculares	Maculopatia	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Visão desfocada	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Conjuntivite	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Fotofobia	Frequentes	Pouco frequentes
Afeções do ouvido e do labirinto	Vertigens	Frequentes	Pouco frequentes
	Dor de ouvidos	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Cardiopatias	Cianose	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Taquicardia	Frequentes	Frequentes
Vasculopatias	Trombose	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Linfedema	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Hipertensão	Frequentes	Pouco frequentes
	Hipertensão diastólica	Frequentes	Pouco frequentes
	Hipertensão sistólica	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Hipotensão	Frequentes	Frequentes
	Hematoma	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Rubores	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Epistaxe	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Dor nos seios nasais	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Síndrome de tosse das vias superiores	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Congestão nasal	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Respiração sibilante	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Frequentes	Pouco frequentes
	Hematemese	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Vómitos	Frequentes	Frequentes
	Dor na região abdominal superior	Frequentes	Pouco frequentes
	Dor abdominal	Frequentes	Pouco frequentes
	Desconforto abdominal	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Distensão abdominal	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Náuseas	Muito frequentes	Frequentes

Classes de sistemas de órgãos segundo MedDRA	Reação adversa	Frequência por doente	Frequência por perfusão
	Flatulência	Frequentes	Pouco frequentes
	Xerostomia	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Equimose	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Púrpura	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Prurido	Frequentes	Pouco frequentes
	Erupção cutânea	Frequentes	Pouco frequentes
	Eritema	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Eritema palmar	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Acne	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Hiperidrose	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Alopecia	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Pouco frequente	Pouco frequentes
	Mialgia	Frequentes	Frequentes
	Lombalgia	Frequentes	Frequentes
	Dor no pescoço	Frequentes	Pouco frequentes
	Dor nas extremidades	Frequentes	Pouco frequentes
	Desconforto musculoesquelético	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Desconforto dos membros	Frequentes	Pouco frequentes
	Espasmos musculares	Frequentes	Pouco frequentes
	Rigidez muscular	Frequentes	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Doença tipo gripe	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Pirexia	Muito frequentes	Frequentes
	Dor torácica	Frequentes	Pouco frequentes
	Desconforto no peito	Frequentes	Pouco frequentes
	Edema periférico	Frequentes	Pouco frequentes
	Calafrios	Frequentes	Frequentes
	Arrepios	Muito frequentes	Frequentes
	Mal-estar	Frequentes	Pouco frequentes
	Sentir frio	Frequentes	Pouco frequentes
	Fadiga	Frequentes	Pouco frequentes
	Deterioração do estado geral de saúde física	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Dor	Frequentes	Pouco frequentes
	Nervosismo	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Reação no local de perfusão	Frequentes	Pouco frequentes
	Eritema no local de perfusão	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Dor no local de perfusão,	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição da hemoglobina	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Aumento da temperatura corporal	Frequentes	Frequentes
	Aumento da frequência cardíaca	Frequentes	Pouco frequentes
	Aumento da tensão arterial	Frequentes	Pouco frequentes
	Aumento da tensão arterial sistólica	Frequentes	Pouco frequentes
	Diminuição da frequência cardíaca	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Diminuição da tensão arterial diastólica	Frequentes	Pouco frequentes
	Diminuição da tensão arterial sistólica	Pouco frequentes	Pouco frequentes

Classes de sistemas de órgãos segundo MedDRA	Reação adversa	Frequência por doente	Frequência por perfusão
	Aumento da contagem de reticulócitos	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Contusão	Frequentes	Pouco frequentes
	Reação relacionada com a perfusão	Pouco frequentes	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 ≤ 17 anos de idade) incluídos no estudo de IDP (Imunodeficiência Primária) e os resultados de 13 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 através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem pode levar a uma sobrecarga e hiperviscosidade de fluido, especialmente em doentes de risco, incluindo bebés, doentes mais idosos ou doentes com insuficiência cardíaca ou renal (ver secção 4.4).

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

Absorção

A imunoglobulina humana normal fica imediata e completamente disponível na circulação do recetor após a administração intravenosa.

Distribuição

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.

Eliminação

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.

Profilaxia pré/pós-exposição ao sarampo (ver referências)

Não foram efetuados estudos clínicos em doentes suscetíveis em relação à *Profilaxia pré/pós-exposição ao sarampo*.

Flebogamma DIF 100 mg/ml cumpre a especificação para o limiar mínimo de potência de anticorpos contra a sarampo de 0,36 x o Padrão do Centro de Avaliação e Investigação Biológica (*Center for Biologics Evaluation and Research* - CBER). A posologia baseia-se nos cálculos da farmacocinética com base no peso corporal, volume de sangue e semivida das imunoglobulinas. Estes cálculos preveem um:

- Título sérico aos 13,5 dias = 270 mUI/ml (dose: 0,4 g/kg). Isto fornece mais do que duas vezes a margem de segurança do título de proteção de 120 mUI/ml da OMS
- Título sérico aos 22 dias ($t_{1/2}$) = 180 mUI/ml (dose: 0,4 g/kg)
- Título sérico aos 22 dias ($t_{1/2}$) = 238,5 mUI/ml (dose: 0,53 g/kg – profilaxia pré-exposição)

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, nem com outros medicamentos à base de IgIVs.

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 (não mais de 30 °C) 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

MM/AAAA

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (0,5 g)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Flebogamma DIF 50 mg/ml solução para perfusão
Imunoglobulina humana normal (IgIV)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um ml contém 50 mg de imunoglobulina humana normal (IgIV) das quais, pelo menos 97% é IgG.
0,5 g / 10 ml

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

D-sorbitol, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão.

1 frasco

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/404/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR** (2,5 g, 5 g, 10 g e 20 g)**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Flebogamma DIF 50 mg/ml solução para perfusão
Imunoglobulina humana normal (IgIV)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um ml contém 50 mg de imunoglobulina humana normal (IgIV) das quais, pelo menos 97% é IgG.
O conteúdo máximo em IgA é de 50 microgramas/ml.

2,5 g / 50 ml

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

D-sorbitol, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão.

1 frasco

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

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

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/404/002
EU/1/07/404/003
EU/1/07/404/004
EU/1/07/404/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO** (5 g, 10 g e 20 g)**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Flebogamma DIF 50 mg/ml solução para perfusão
Imunoglobulina humana normal (IgIV)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um ml contém 50 mg de imunoglobulina humana normal (IgIV) das quais, pelo menos 97% é IgG.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

D-sorbitol, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

5 g / 100 ml
10 g / 200 ml
20 g / 400 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para suspender, puxe aqui

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO (0,5 g e 2,5 g)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Flebogamma DIF 50 mg/ml solução para perfusão
Imunoglobulina humana normal (IgIV)
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 g / 10 ml
2,5 g / 50 ml

6. OUTRAS

Para suspender, puxe aqui

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR** (5 g, 10 g e 20 g)**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Flebogamma DIF 100 mg/ml solução para perfusão
Imunoglobulina humana normal (IgIV)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um ml contém 100 mg de imunoglobulina humana normal (IgIV) das quais, pelo menos 97% é IgG. O conteúdo máximo em IgA é de 100 microgramas/ml.

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

D-sorbitol, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

1 frasco

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

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

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/404/006
EU/1/07/404/007
EU/1/07/404/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO (5 g)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Flebogamma DIF 100 mg/ml solução para perfusão
Imunoglobulina humana normal (IgIV)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão

5 g / 50 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para suspender, puxe aqui
Via intravenosa

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO** (10 g e 20 g)**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Flebogamma DIF 100 mg/ml solução para perfusão
Imunoglobulina humana normal (IgIV)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um ml contém 100 mg de imunoglobulina humana normal (IgIV) das quais, pelo menos 97% é IgG.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

D-sorbitol, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para suspender, puxe aqui
Via intravenosa

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Flebogamma DIF 50 mg/ml, solução para perfusão

Imunoglobulina humana normal (IgIV)

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Flebogamma DIF e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Flebogamma DIF
3. Como utilizar Flebogamma DIF
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Flebogamma DIF
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Flebogamma DIF e para que é utilizado

O que é Flebogamma DIF

Flebogamma DIF contém imunoglobulina humana normal, uma proteína altamente purificada extraída do plasma humano (parte do sangue de dadores). Este medicamento pertence à classe de medicamentos denominados imunoglobulinas intravenosas. Estes medicamentos são usados para tratar condições em que o sistema de defesa do organismo contra as doenças não está a funcionar corretamente.

Para que é utilizada a Flebogamma DIF

Tratamento de adultos, crianças e adolescentes (2-18 anos) que não tenham anticorpos suficientes (Flebogamma DIF é utilizado como terapêutica de substituição). Há dois grupos:

- Doentes com Síndromes de Imunodeficiência Primária (IDP), uma falta de anticorpos inata (grupo 1)
- Doentes com Síndromes de Imunodeficiências secundárias (IDS) que têm infeções graves ou recorrentes, com tratamento antibiótico ineficaz e **deficiência comprovada de anticorpos específicos (DCAE)*** ou nível sérico de IgG <4 g/l (grupo 2).

*DCAE = incapacidade de obter um aumento pelo menos 2 vezes superior do título de anticorpos IgG contra as vacinas pneumocócicas polissacáridas e de antígenos polipeptídicos.

Tratamento de adultos, crianças e adolescentes (2 – 18 anos) suscetíveis nos quais a vacinação ativa contra o sarampo não é indicada ou não é aconselhada

Tratamento de adultos, crianças e adolescentes (2-18 anos) com certas doenças autoimunes (imunomodulação). Existem cinco grupos:

- Trombocitopenia imune primária (TIP), uma situação na qual o número de plaquetas na corrente sanguínea está muito diminuído. As plaquetas formam uma parte importante do processo de coagulação e uma diminuição do seu número pode causar hemorragias (sangramento) indesejadas e hematomas (nódos negros). O medicamento também é usado em doentes em

risco elevado de hemorragia (sangramento) ou antes de uma cirurgia, para corrigir o número de plaquetas.

- Síndrome de Guillain Barré, no qual o sistema imunitário danifica os nervos e inibe-os de trabalhar corretamente.
- Doença de Kawasaki (neste caso, juntamente com ácido acetilsalicílico), uma doença nas crianças na qual os vasos sanguíneos (artérias) do organismo estão aumentados.
- Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC), uma doença rara e progressiva que causa fraqueza dos membros, dormência, dor e fadiga.
- Neuropatia motora multifocal (NMM), uma doença rara que causa uma fraqueza assimétrica dos membros, progressiva e lenta, sem perda sensorial.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Flebogamma DIF

Não utilize Flebogamma DIF

- Se tem alergia à imunoglobulina humana normal ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se não tiver quantidade suficiente de imunoglobulina do tipo IgA no seu sangue ou se desenvolveu anticorpos contra a IgA.
- Se tiver intolerância à frutose, uma situação genética muito rara na qual não há produção da enzima que desdobra a frutose. Em bebés e crianças jovens (de 0 a 2 anos de idade) a intolerância hereditária à frutose pode ainda não ter sido diagnosticada e pode ser fatal, pelo que não poderão receber este medicamento (ver precauções especiais sobre excipientes no final desta secção).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Flebogamma DIF.

Alguns efeitos secundários podem ocorrer mais frequentemente:

- Em caso de elevada velocidade de infusão.
- Se está a usar Flebogamma DIF pela primeira vez, ou se estava a receber um outro medicamento de imunoglobulina intravenosa (IgIV), ou se já decorreu muito tempo desde a última infusão (p.e. várias semanas). Você será cuidadosamente vigiado até uma hora após a infusão para detetar potenciais efeitos secundários.

Reações alérgicas são raras. Podem ocorrer particularmente se não tiver quantidade suficiente de imunoglobulinas do tipo IgA no seu sangue ou se desenvolveu anticorpos contra a IgA.

Doentes com fatores de risco preexistentes

Por favor avise o seu médico se tem qualquer outra situação e/ou doença, pois é necessário um controlo em doentes com fatores de risco preexistentes para episódios trombóticos (formação de coágulos de sangue no seu sangue). Em particular avise o seu médico se tiver:

- diabetes
- tensão alta
- historia de doença vascular ou trombose
- obesidade
- baixo volume sanguíneo

- doenças com elevada viscosidade sanguínea
- idade acima dos 65 anos

Doentes com problemas renais

Se tem uma doença renal e está a receber Flebogamma DIF pela primeira vez, pode sofrer um problema nos seus rins.

O seu médico terá em consideração os seus fatores de risco e tomará medidas tais como, diminuir a velocidade da perfusão ou parar o tratamento.

Efeito em testes sanguíneos

Após receber Flebogamma DIF, os resultados de certos testes sanguíneos (testes serológicos) podem estar alterados durante algum tempo. Se fizer um teste ao sangue após utilizar Flebogamma DIF, por favor, informe o analista ou o seu médico que está a tomar este medicamento.

Advertências especiais de segurança

Quando os medicamentos são fabricados a partir de sangue ou plasma humano, são tomadas medidas para prevenir que possíveis infeções passem para os doentes. Estas medidas incluem:

- a seleção cuidadosa de doadores de sangue e plasma para garantir que são excluídos os que estão em risco de transmitir infeção,
- testes em cada dádiva e pools de plasma para pesquisar sinais de vírus/infeções,
- a inclusão de passos no processamento do sangue ou plasma que podem inativar ou remover vírus.

Apesar destas medidas, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma a possibilidade de transmissão de infeção não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes ou outros tipos de infeção.

As medidas adotadas são consideradas eficazes para vírus com envelope tais como o vírus da imunodeficiência adquirida (VIH), vírus da hepatite B e vírus da hepatite C, e para os vírus sem envelope da hepatite A e parvovirus B19.

As imunoglobulinas não foram associadas com infeções por hepatite A ou parvovirus B19 possivelmente porque os anticorpos contra estas infeções, que estão contidos no medicamento, são protetores.

Recomenda-se vivamente que sempre que a Flebogamma DIF é administrada a um doente, o nome e o número de lote do medicamento (indicado no rótulo e na embalagem exterior depois de Lote) sejam registados, de forma a manter uma ligação entre o doente e o lote do medicamento.

Crianças e adolescentes

Os sinais vitais (temperatura corporal, tensão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória) devem ser observados durante a perfusão de Flebogamma DIF.

Outros medicamentos e Flebogamma DIF

- Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar quaisquer outros medicamentos.

- Efeito nas vacinas: Flebogamma DIF pode reduzir a eficácia de alguns tipos de vacinas (vacinas de vírus vivos atenuados). No caso da rubéola, parotidite e varicela deve decorrer um período de até 3 meses após receber este medicamento e antes de receber estas vacinas. No caso do sarampo, o período deve ser de até um ano.
- Deve evitar a utilização concomitante de medicamentos que aumentam a excreção de líquidos do seu corpo (diuréticos da ansa) durante o tratamento com Flebogamma DIF.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os doentes podem ter reações (por exemplo tonturas ou náuseas) durante o tratamento, que pode afetar a capacidade de condução e utilizar máquinas.

Flebogamma DIF contém sorbitol

O sorbitol é uma fonte de frutose. Se tiver (ou o seu filho tiver) intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara, não pode (ou o seu filho não pode) receber este medicamento. Os doentes com IHF não conseguem processar a frutose, o que pode causar efeitos indesejáveis graves.

Tem de informar o seu médico antes de receber este medicamento, se tiver (ou o seu filho tiver) IHF ou se o seu filho já não conseguir ingerir alimentos ou bebidas doces porque fica mal disposto, vomita ou tem efeitos desagradáveis como sensação de enfiamento, câibras no estômago ou diarreia.

Flebogamma DIF contém sódio

Este medicamento contém menos de 7,35 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em 100 ml. Isto é equivalente a 0,37% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como utilizar Flebogamma DIF

Flebogamma DIF é administrada por injeção dentro da veia (administração intravenosa). Pode ser administrada por si se adequadamente treinado pelo pessoal do hospital ou por um profissional de saúde. Deve fazer a infusão da maneira exata como lhe mostraram para evitar que os micróbios entrem dentro do produto. Nunca deve administrar o produto a si próprio se estiver sozinho; deve estar sempre presente um profissional de saúde com experiência na preparação, canulação, administração e monitorização de reações adversas de medicamentos.

A dose que lhe vai ser dada vai depender da sua doença e do seu peso e será decidida pelo seu médico (por favor veja a secção “Instruções para profissionais de saúde” no final deste folheto informativo).

No início da perfusão receberá a Flebogamma DIF a uma velocidade de administração baixa (0,01 - 0,02 ml/kg/min). Dependendo do conforto que sinta, o seu médico poderá então aumentar gradualmente a velocidade da administração (até 0,1 ml/kg/min).

Utilização em crianças com mais de 2 anos de idade

A dose nas crianças não é considerada diferente da dos adultos, uma vez que é dada dependendo da doença e do peso da criança.

Se utilizar mais Flebogamma DIF do que deveria

Se tomar mais Flebogamma DIF do que devia, o seu corpo pode receber demasiado fluído. Isto pode acontecer particularmente se for um doente de risco, p.ex., idoso ou com problemas de coração ou de rins. Avise o seu médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de utilizar Flebogamma DIF

Avise o seu médico ou farmacêutico imediatamente e siga as suas instruções.
Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Em casos raros e isolados, foram comunicados os seguintes efeitos secundários com preparações de imunoglobulinas. **Consulte imediatamente um médico se, durante ou após a infusão, ocorrer algum destes efeitos secundários:**

- Uma súbita baixa da tensão arterial e, em casos isolados, choque anafilático (cujos sinais são erupção cutânea, hipotensão, palitação, pieira, tosse, espirros e dificuldade em respirar, entre outros), mesmo que não tenha evidenciado hipersensibilidade a uma administração anterior.
- Casos de meningite não infecciosa temporária (cujos sinais são dor de cabeça, medo ou intolerância à luz, rigidez na nuca).
- Casos de diminuição temporária do número de glóbulos vermelhos no sangue (anemia hemolítica/hemólise reversível).
- Casos de reações cutâneas passageiras (efeitos secundários na sua pele).
- Aumento do nível da creatinina no soro (um teste que mede a sua função renal) e/ou falência renal aguda (cujos sinais são dores na parte de baixo das costas, cansaço, diminuição da quantidade de urina).
- Reações tromboembólicas tais como enfarte do miocárdio (aperto no peito com sensação de que o coração está a bater muito depressa), apoplexia (fraqueza nos músculos na cara, braço ou perna, dificuldade em falar ou em perceber o que os outros dizem), embolia pulmonar (falta de ar, dor no peito e cansaço), trombose venosa profunda (dor e inchaço numa extremidade).
- Casos de lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão (TRALI) que causa hipoxia (falta de oxigénio), dispneia (dificuldade em respirar), taquipneia (respiração rápida), cianose (falta de oxigénio no sangue), febre e hipotensão.

Outros efeitos secundários:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 perfusões):

- dores de cabeça
- febre (aumento da temperatura do corpo)
- taquicardia (aceleração da atividade cardíaca)
- hipotensão

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 perfusões)

- bronquite
- nasofaringite
- tonturas (enjoo do movimento)
- hipertensão

- aumento da tensão arterial
- pieira
- tosse produtiva
- dor abdominal (incluindo dor abdominal superior)
- diarreia
- vômito
- náuseas
- urticária
- prurido (comichão)
- erupção cutânea (erupção na pele)
- dores nas costas
- mialgia (dor nos músculos)
- artralgia (dores nas articulações)
- calafrios (sensação de arrepios de frio) ou arrepios
- dor
- reação no local de injeção
- teste de Coombs positivo
- diminuição da tensão arterial

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 perfusões):

- hipersensibilidade
- comportamento anormal
- enxaqueca
- flutuação da tensão arterial
- rubores (ficar corado)
- tosse
- asma
- dispneia (dificuldade em respirar)
- epistaxe (hemorragia do nariz)
- desconforto no nariz
- dor na laringe
- dermatite de contacto
- hiperidrose (transpiração excessiva)
- erupção na pele
- espasmos musculares
- dor no pescoço
- dor nas extremidades
- retenção de urina
- astenia (fadiga)
- dor no peito
- reações no local de perfusão (eritema, extravasamento, inflamação, dor)
- reações no local de injeção (incluindo edema no local de injeção, dor, prurido e inchaço)
- edema periférico
- aumento da alanina aminotransferase (transaminase hepática)

Efeitos secundários adicionais em crianças e adolescentes

Observou-se que a proporção de dores de cabeça, febre, aumento da frequência cardíaca e tensão arterial baixa nas crianças foi mais elevada do que nos adultos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao

comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Flebogamma DIF

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após “VAL.”.

Não conservar acima de 30 °C. Não congelar.

A solução deve ser transparente ou ligeiramente opalescente. Não utilize este medicamento se notar que a solução está turva ou apresenta depósitos.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Flebogamma DIF

- A substância ativa é imunoglobulina humana normal (IgIV). Um ml contém 50 mg de imunoglobulina humana normal das quais, pelo menos 97% é IgG.

Cada frasco de 10 ml contém: 0,5 g de imunoglobulina humana normal

Cada frasco de 50 ml contém: 2,5 g de imunoglobulina humana normal

Cada frasco de 100 ml contém: 5 g de imunoglobulina humana normal

Cada frasco de 200 ml contém: 10 g de imunoglobulina humana normal

Cada frasco de 400 ml contém: 20 g de imunoglobulina humana normal

A percentagem de subclasses de IgG é aproximadamente 66,6% IgG₁, 28,5% IgG₂, 2,7% IgG₃ e 2,2% IgG₄. Contém vestígios de IgA (inferior a 50 microgramas/ml).

- Os outros componentes são sorbitol e água para preparações injetáveis (veja secção 2. para mais informação sobre os excipientes).

Qual o aspeto de Flebogamma DIF e conteúdo da embalagem

Flebogamma DIF é uma solução para perfusão. A solução é transparente ou ligeiramente opalescente e incolor ou amarela pálida.

A Flebogamma DIF é fornecida em frascos para injetáveis de 0,5 g/10 ml, 2,5 g/50 ml, 5 g/100 ml, 10 g/200 ml e 20 g/400 ml.

Embalagem: 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Espanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização no Mercado:

**AT/BE/BG/EE/ES/HR/HU/IE/LV/
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK/UK(NI)**

Instituto Grifols, S.A.
Tel: +34 93 571 01 00

CY/EL

Instituto Grifols, S.A.
Τηλ: +34 93 571 01 00

CZ

Grifols S.R.O.
Tel: +4202 2223 1415

DE

Grifols Deutschland GmbH
Tel: +49 69 660 593 100

DK/FI/IS/NO/SE

Grifols Nordic AB
Tel: +46 8 441 89 50

FR

Grifols France
Tél: +33 (0)1 53 53 08 70

IT

Grifols Italia S.p.A.
Tel: +39 050 8755 113

PL

Grifols Polska Sp. z o. o.
Tel: +48 22 378 85 60

PT

Grifols Portugal, Lda.
Tel: +351 219 255 200

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

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

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde (veja a secção 3 para mais informação):

Posologia e modo de administração

A dose e o regime de dosagem dependem da indicação.

A dose poderá ter que ser individualizada para cada doente dependendo da resposta clínica. A dose baseada no peso corporal pode necessitar de ajuste em doentes com baixo peso ou com peso excessivo. Os regimes de dose apresentados a seguir são fornecidos como orientação.

As recomendações de dose estão resumidas no quadro seguinte:

Indicação	Dose	Frequência de perfusões
Terapêutica de substituição:		
Síndromes de imunodeficiência primária	Dose inicial: 0,4 – 0,8 g/kg Dose de manutenção: 0,2 – 0,8 g/kg	em intervalos de 3 – 4 semanas
Imunodeficiências secundárias	0,2 – 0,4 g/kg	em intervalos de 3 – 4 semanas

Indicação	Dose	Frequência de perfusões
Profilaxia pré/pós-exposição ao sarampo:		
Profilaxia pós-exposição em doentes suscetíveis	0,4 g/kg	Assim que possível e no período de 6 dias, possivelmente a ser repetido uma vez após 2 semanas, para manter o nível sérico de anticorpos contra o sarampo > 240mUI/ml
Profilaxia pós-exposição em doentes com IDP/IDS	0,4 g/kg	Além da terapêutica de manutenção, administrar uma dose extra no período de 6 dias após a exposição
Profilaxia pré-exposição em doentes com IDP/IDS	0,53 g/kg	Se um doente receber uma dose de manutenção inferior a 0,53 g/kg em intervalos de 3 – 4 semanas, esta dose deverá ser aumentada uma vez para, pelo menos, 0,53 g/kg
Imunomodulação:		
Trombocitopénia imune primária	0,8 – 1 g/kg ou	no primeiro dia, se possível repetida uma vez no espaço de 3 dias
	0,4 g/kg/d	durante 2 a 5 dias
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 dias
Doença de Kawasaki	2 g/kg	uma dose, em associação com ácido acetilsalicílico
Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC)	Dose inicial: 2 g/kg Dose de manutenção: 1 g/kg	em doses repartidas durante 2 - 5 dias em intervalos de 3 semanas em doses divididas durante 1 - 2 dias
Neuropatia motora multifocal (NMM)	Dose inicial: 2 g/kg	em doses repartidas durante 2 - 5 dias consecutivos
	Dose de manutenção: 1 g/kg ou	em intervalos de 2 - 4 semanas
	2 g/kg	em intervalos de 4 - 8 semanas em doses repartidas durante 2 - 5 dias

A Flebogamma DIF deve ser administrada por via intravenosa a uma velocidade inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante os primeiros trinta minutos. Se bem tolerada, a velocidade de administração pode ser gradualmente aumentada até ao máximo de 0,1 ml/kg/min.

Num ensaio clínico com doentes crónicos com PTI foi atingido um aumento significativo nos níveis médios de plaquetas (64000/ μ l) embora não tenham sido atingidos os valores normais.

População pediátrica

Como a posologia para cada indicação é dada consoante o peso e ajustada ao resultado clínico das condições acima mencionadas, a posologia em crianças não é considerada diferente da dos adultos.

Incompatibilidades

Flebogamma DIF não deve ser misturada com outros medicamentos ou fluidos intravenosos e deve ser administrada numa linha de administração intravenosa separada.

Precauções especiais

Sorbitol

Este medicamento não pode ser dado aos doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) a menos que estritamente necessário.

Os bebés e crianças pequenas (com menos de 2 anos de idade) podem ainda não ter sido diagnosticados com intolerância hereditária à frutose (IHF). Os medicamentos (contendo sorbitol/frutose) administrados por via intravenosa podem colocar a vida em risco e devem ser contraindicados nesta população a menos que exista uma enorme necessidade clínica e não existam alternativas disponíveis.

Tem de ser recolhido um histórico detalhado relativamente aos sintomas da IHF para cada doente antes de lhe ser administrado este medicamento.

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 a ligação entre o doente e o lote do produto.

Instruções de eliminação e manuseamento

O medicamento deve ser levado à temperatura ambiente (não mais de 30 °C) antes da utilização.

A solução deve ser transparente ou ligeiramente opalescente. Não utilize Flebogamma DIF se reparar que a solução está turva ou apresenta depósito.

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Flebogamma DIF 100 mg/ml, solução para perfusão Imunoglobulina humana normal (IgIV)

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Flebogamma DIF e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Flebogamma DIF
3. Como utilizar Flebogamma DIF
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Flebogamma DIF
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Flebogamma DIF e para que é utilizado

O que é Flebogamma DIF

Flebogamma DIF contém imunoglobulina humana normal, uma proteína altamente purificada extraída do plasma humano (parte do sangue de dadores). Este medicamento pertence à classe de medicamentos denominados imunoglobulinas intravenosas. Estes medicamentos são usados para tratar condições em que o sistema de defesa do organismo contra as doenças não está a funcionar corretamente.

Para que é utilizada a Flebogamma DIF

Tratamento de adultos, crianças e adolescentes (2-18 anos) que não tenham anticorpos suficientes (Flebogamma DIF é utilizado como terapêutica de substituição). Há dois grupos:

- Doentes com Síndromes de Imunodeficiência Primária (IDP), uma falta de anticorpos inata (grupo 1)
- Doentes com Síndromes de Imunodeficiências secundárias (IDS) que têm infeções graves ou recorrentes, com tratamento antibiótico ineficaz e **deficiência comprovada de anticorpos específicos (DCAE)*** ou nível sérico de IgG <4 g/l (grupo 2).

*DCAE = incapacidade de obter um aumento pelo menos 2 vezes superior do título de anticorpos IgG contra as vacinas pneumocócicas polissacáridas e de antígenos polipeptídicos.

Tratamento de adultos, crianças e adolescentes (2 – 18 anos) suscetíveis nos quais a vacinação ativa contra o sarampo não é indicada ou não é aconselhada.

Tratamento de adultos, crianças e adolescentes (2-18 anos) com certas doenças autoimunes (imunomodulação). Existem cinco grupos:

- Trombocitopenia imune primária (TIP), uma situação na qual o número de plaquetas na corrente sanguínea está muito diminuído. As plaquetas formam uma parte importante do processo de coagulação e uma diminuição do seu número pode causar hemorragias (sangramento) indesejadas e hematomas (nódos negros). O medicamento também é usado em doentes em

risco elevado de hemorragia (sangramento) ou antes de uma cirurgia, para corrigir o número de plaquetas.

- Síndrome de Guillain Barré, no qual o sistema imunitário danifica os nervos e inibe-os de trabalhar corretamente.
- Doença de Kawasaki (neste caso, juntamente com ácido acetilsalicílico), uma doença nas crianças na qual os vasos sanguíneos (artérias) do organismo estão aumentados.
- Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC), uma doença rara e progressiva que causa fraqueza dos membros, dormência, dor e fadiga.
- Neuropatia motora multifocal (NMM), uma doença rara que causa uma fraqueza assimétrica dos membros, progressiva e lenta, sem perda sensorial.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Flebogamma DIF

Não utilize Flebogamma DIF

- Se tem alergia à imunoglobulina humana normal ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se não tiver quantidade suficiente de imunoglobulina do tipo IgA no seu sangue ou se desenvolveu anticorpos contra a IgA.
- Se tiver intolerância à frutose, uma situação genética muito rara na qual não há produção da enzima que desdobra a frutose. Em bebés e crianças jovens (de 0 a 2 anos de idade) a intolerância hereditária à frutose pode ainda não ter sido diagnosticada e pode ser fatal, pelo que não poderão receber este medicamento (ver precauções especiais sobre excipientes no final desta secção).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Flebogamma DIF.

Alguns efeitos secundários podem ocorrer mais frequentemente:

- Em caso de elevada velocidade de infusão
- Se está a usar Flebogamma DIF pela primeira vez, ou se estava a receber um outro medicamento de imunoglobulina intravenosa (IgIV), ou se já decorreu muito tempo desde a última infusão (p.e. várias semanas). Você será cuidadosamente vigiado até uma hora após a infusão para detetar potenciais efeitos secundários.

Reações alérgicas são raras. Podem ocorrer particularmente se não tiver quantidade suficiente de imunoglobulinas do tipo IgA no seu sangue ou se desenvolveu anticorpos contra a IgA.

Doentes com fatores de risco preexistentes

Por favor avise o seu médico se tem qualquer outra situação e/ou doença, pois é necessário um controlo em doentes com fatores de risco preexistentes para episódios trombóticos (formação de coágulos de sangue no seu sangue). Em particular avise o seu médico se tiver:

- diabetes
- tensão alta
- historia de doença vascular ou trombose
- obesidade
- baixo volume sanguíneo

- doenças com elevada viscosidade sanguínea
- idade acima dos 65 anos

Doentes com problemas renais

Se tem uma doença renal e está a receber Flebogamma DIF pela primeira vez, pode sofrer um problema nos seus rins.

O seu médico terá em consideração os seus fatores de risco e tomará medidas tais como, diminuir a velocidade da perfusão ou parar o tratamento.

Efeito em testes sanguíneos

Após receber Flebogamma DIF, os resultados de certos testes sanguíneos (testes serológicos) podem estar alterados durante algum tempo. Se fizer um teste ao sangue após utilizar Flebogamma DIF, por favor, informe o analista ou o seu médico que está a tomar este medicamento.

Advertências especiais de segurança

Quando os medicamentos são fabricados a partir de sangue ou plasma humano, são tomadas medidas para prevenir que possíveis infeções passem para os doentes. Estas medidas incluem:

- a seleção cuidadosa de dadores de sangue e plasma para garantir que são excluídos os que estão em risco de transmitir infeção,
- testes em cada dádiva e pools de plasma para pesquisar sinais de vírus/infeções,
- a inclusão de passos no processamento do sangue ou plasma que podem inativar ou remover vírus.

Apesar destas medidas, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma a possibilidade de transmissão de infeção não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes ou outros tipos de infeção.

As medidas adotadas são consideradas eficazes para vírus com invólucro tais como o vírus da imunodeficiência adquirida (VIH), vírus da hepatite B e vírus da hepatite C, e para os vírus sem invólucro da hepatite A e parvovirus B19.

As imunoglobulinas não foram associadas com infeções por hepatite A ou parvovirus B19 possivelmente porque os anticorpos contra estas infeções, que estão contidos no medicamento, são protetores.

Recomenda-se vivamente que sempre que a Flebogamma DIF é administrada a um doente, o nome e o número de lote do medicamento (indicado no rótulo e na embalagem exterior depois de Lote) sejam registados, de forma a manter uma ligação entre o doente e o lote do medicamento.

Crianças e adolescentes

Os sinais vitais (temperatura corporal, tensão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória) devem ser observados durante a perfusão de Flebogamma DIF.

Outros medicamentos e Flebogamma DIF

- Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar quaisquer outros medicamentos.

- Efeito nas vacinas: Flebogamma DIF pode reduzir a eficácia de alguns tipos de vacinas (vacinas de vírus vivos atenuados). No caso da rubéola, parotidite e varicela deve decorrer um período de até 3 meses após receber este medicamento e antes de receber estas vacinas. No caso do sarampo, o período deve ser de até um ano.
- Deve evitar a utilização concomitante de medicamentos que aumentam a excreção de líquidos do seu corpo (diuréticos da ansa) durante o tratamento com Flebogamma DIF.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os doentes podem ter reações (por exemplo tonturas ou náuseas) durante o tratamento, que pode afetar a capacidade de condução e utilizar máquinas.

Flebogamma DIF contém sorbitol

O sorbitol é uma fonte de frutose. Se tiver (ou o seu filho tiver) intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara, não pode (ou o seu filho não pode) receber este medicamento. Os doentes com IHF não conseguem processar a frutose, o que pode causar efeitos indesejáveis graves.

Tem de informar o seu médico antes de receber este medicamento, se tiver (ou o seu filho tiver) IHF ou se o seu filho já não conseguir ingerir alimentos ou bebidas doces porque fica mal disposto, vomita ou tem efeitos desagradáveis como sensação de enfiamento, câibras no estômago ou diarreia.

Flebogamma DIF contém sódio

Este medicamento contém menos de 7,35 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em 100 ml. Isto é equivalente a 0,37% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como utilizar Flebogamma DIF

Flebogamma DIF é administrada por injeção dentro da veia (administração intravenosa). Pode ser administrada por si se adequadamente treinado pelo pessoal do hospital ou por um profissional de saúde. Deve fazer a infusão da maneira exata como lhe mostraram para evitar que os micróbios entrem dentro do produto. Nunca deve administrar o produto a si próprio se estiver sozinho; deve estar sempre presente um profissional de saúde com experiência na preparação, canulação, administração e monitorização de reações adversas de medicamentos.

A dose que lhe vai ser dada vai depender da sua doença e do seu peso e será decidida pelo seu médico (por favor veja a secção “Instruções para profissionais de saúde” no final deste folheto informativo).

No início da perfusão receberá a Flebogamma DIF a uma velocidade de administração baixa (0,01 ml/kg/min). Dependendo do conforto que sinta, o seu médico poderá então aumentar gradualmente a velocidade da administração (até 0,08 ml/kg/min).

Utilização em crianças com mais de 2 anos de idade

A dose nas crianças não é considerada diferente da dos adultos, uma vez que é dada dependendo da doença e do peso da criança.

Se utilizar mais Flebogamma DIF do que deveria

Se tomar mais Flebogamma DIF do que devia, o seu corpo pode receber demasiado fluído. Isto pode acontecer particularmente se for um doente de risco, p.ex., idoso ou com problemas de coração ou de rins. Avise o seu médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de utilizar Flebogamma DIF

Avise o seu médico ou farmacêutico imediatamente e siga as suas instruções.
Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Em casos raros e isolados, foram comunicados os seguintes efeitos secundários com preparações de imunoglobulinas. **Consulte imediatamente um médico se, durante ou após a infusão, ocorrer algum destes efeitos secundários:**

- Uma súbita baixa da tensão arterial e, em casos isolados, choque anafilático (cujos sinais são erupção cutânea, hipotensão, palitação, pieira, tosse, espirros e dificuldade em respirar, entre outros), mesmo que não tenha evidenciado hipersensibilidade a uma administração anterior.
- Casos de meningite não infecciosa temporária (cujos sinais são dor de cabeça, medo ou intolerância à luz, rigidez na nuca).
- Casos de diminuição temporária do número de glóbulos vermelhos no sangue (anemia hemolítica/hemólise reversível).
- Casos de reações cutâneas passageiras (efeitos secundários na sua pele).
- Aumento do nível da creatinina no soro (um teste que mede a sua função renal) e/ou falência renal aguda (cujos sinais são dores na parte de baixo das costas, cansaço, diminuição da quantidade de urina).
- Reações tromboembólicas tais como enfarte do miocárdio (aperto no peito com sensação de que o coração está a bater muito depressa), apoplexia (fraqueza nos músculos na cara, braço ou perna, dificuldade em falar ou em perceber o que os outros dizem), embolia pulmonar (falta de ar, dor no peito e cansaço), trombose venosa profunda (dor e inchaço numa extremidade).
- Casos de lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão (TRALI) que causa hipoxia (falta de oxigénio), dispneia (dificuldade em respirar), taquipneia (respiração rápida), cianose (falta de oxigénio no sangue), febre e hipotensão.

Outros efeitos secundários:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 perfusões):

- dores de cabeça

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 perfusões):

- taquicardia (aceleração do ritmo cardíaco)
- hipotensão (baixa tensão arterial)
- febre (aumento da temperatura do corpo)
- calafrios (sensação de arrepios de frio) ou arrepios
- náuseas
- vómitos
- dores nas costas

- mialgia (dor nos músculos)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 utilizadores):

- hipersensibilidade
- influenza (gripe)
- tonturas (enjoo do movimento)
- tremores
- fotofobia (sensibilidade excessiva à luz)
- vertigens
- hipertensão (tensão arterial alta)
- pieira
- dor abdominal (incluindo dor abdominal superior)
- diarreia
- flatulência
- comichão
- erupção na pele
- desconforto nos membros
- espasmos musculares e rigidez dos músculos
- dor de pescoço
- dor nas extremidades
- desconforto no peito/dor no peito
- fadiga
- sentir frio
- mal-estar geral
- edema periférico
- aumento do ritmo cardíaco
- contusão
- infeção urinária
- meningite asséptica (meningite não infecciosa)
- diminuição do número de glóbulos vermelhos e de glóbulos brancos
- anorexia (falta de apetite)
- insónia
- síndrome radicular (dores nas costas ou no pescoço e outros sintomas como entorpecimento, formigueiro e fraqueza nos braços e nas pernas)
- síncope vasovagal (perda de consciência temporária)
- conjuntivite (inflamação da conjuntiva dos olhos)
- maculopatia (doença da mácula, na retina dos olhos)
- visão turva
- dor de ouvido
- cianose (descoloração azulada da pele)
- aumento ou diminuição da tensão arterial
- vermelhidão (corar)
- hematoma (nódoa negra)
- trombose
- linfedema
- dispneia (dificuldade em respirar)
- epistaxe (hemorragia do nariz)
- corrimento nasal posterior (muco excessivo)
- dor relacionada com sinusite
- síndrome de tosse das vias aéreas superiores
- desconforto e distensão abdominais
- boca seca
- hematemese (vomitar sangue)
- acne

- alopecia
- hiperidrose (transpiração excessiva)
- equimoses (grande hematoma na pele)
- eritema (vermelhidão na pele)
- artralgia (dores nas articulações)
- desconforto musculoesquelético
- reação relacionada com a administração e reação no local da administração (incluindo eritema e dor no local da administração)
- sensação de agitação (nervosismo)
- síndrome gripal
- deterioração geral da saúde física
- diminuição da hemoglobina
- aumento da contagem de reticulócitos
- diminuição do ritmo cardíaco

Efeitos secundários adicionais em crianças e adolescentes

Observou-se que a proporção de dores de cabeça, tremores, febre, náuseas, vômitos, tensão arterial baixa, aumento da frequência cardíaca e dores de costas nas crianças foi mais elevada do que nos adultos. Foi referida cianose (falta de oxigênio no sangue) numa criança mas não em adultos.

Os efeitos secundários podem ser reduzidos mudando para Flebogamma DIF 50 mg/ml. Consulte o seu médico se tiver um aumento de efeitos secundários.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Flebogamma DIF

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após “VAL.”.

Não conservar acima de 30 °C. Não congelar.

A solução deve ser transparente ou ligeiramente opalescente. Não utilize este medicamento se notar que a solução está turva ou apresenta depósitos.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Flebogamma DIF

- A substância ativa é imunoglobulina humana normal (IgIV). Um ml contém 100 mg de imunoglobulina humana normal das quais, pelo menos 97% é 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

A percentagem de subclasses de IgG é aproximadamente 66,6% IgG₁, 27,9% IgG₂, 3,0% IgG₃ e 2,5% IgG₄. Contém vestígios de IgA (inferior a 100 microgramas/ml).

- Os outros componentes são sorbitol e água para preparações injetáveis (veja secção 2 para mais informação sobre os excipientes).

Qual o aspeto de Flebogamma DIF e conteúdo da embalagem

Flebogamma DIF é uma solução para perfusão. A solução é transparente ou ligeiramente opalescente e incolor ou amarela pálida.

A Flebogamma DIF é fornecida em frascos para injetáveis de 5 g/50 ml, 10 g/100 ml e 20 g/200 ml.

Embalagem: 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização no Mercado:

**AT/BE/BG/EE/ES/HR/HU/IE/LV/
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK/UK(NI)**
Instituto Grifols, S.A.
Tel: +34 93 571 01 00

CY/EL
Instituto Grifols, S.A.
Tηλ: +34 93 571 01 00

CZ
Grifols S.R.O.
Tel: +4202 2223 1415

DE
Grifols Deutschland GmbH
Tel: +49 69 660 593 100

DK/FI/IS/NO/SE
Grifols Nordic AB
Tel: +46 8 441 89 50

FR
Grifols France
Tél: +33 (0)1 53 53 08 70

IT
Grifols Italia S.p.A.
Tel: +39 050 8755 113

PL
Grifols Polska Sp. z o. o.
Tel: +48 22 378 85 60

PT
Grifols Portugal, Lda.
Tel: +351 219 255 200

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

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

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde (veja a secção 3 para mais informação):

Posologia e modo de administração

A dose e o regime de dosagem dependem da indicação.

A dose poderá ter que ser individualizada para cada doente dependendo da farmacocinética e da resposta clínica. A dose baseada no peso corporal pode necessitar de ajuste em doentes com baixo peso ou com peso excessivo. Os regimes de dose apresentados a seguir são fornecidos como orientação.

As recomendações de dose estão resumidas no quadro seguinte:

Indicação	Dose	Frequência de perfusões
Terapêutica de substituição		
Síndromes de imunodeficiência primária	Dose inicial: 0,4 – 0,8 g/kg Dose de manutenção: 0,2 – 0,8 g/kg	em intervalos de 3 – 4 semanas
Imunodeficiências secundárias	0,2 – 0,4 g/kg	em intervalos de 3 – 4 semanas
Profilaxia pré/pós-exposição ao sarampo		
Profilaxia pós-exposição em doentes suscetíveis	0,4 g/kg	Assim que possível e no período de 6 dias, possivelmente a ser repetido uma vez após 2 semanas, para manter o nível sérico de anticorpos contra o sarampo > 240mUI/ml
Profilaxia pós-exposição em doentes com IDP/IDS	0,4 g/kg	Além da terapêutica de manutenção, administrar uma dose extra no período de 6 dias após a exposição
Profilaxia pré-exposição em doentes com IDP/IDS	0,53 g/kg	Se um doente receber uma dose de manutenção inferior a 0,53 g/kg em intervalos de 3 – 4 semanas, esta dose deverá ser aumentada uma vez para, pelo menos, 0,53 g/kg
Imunomodulação:		
Trombocitopenia imune primária	0,8 – 1 g/kg ou	no primeiro dia, se possível repetida uma vez no espaço de 3 dias
	0,4 g/kg/d	durante 2 a 5 dias
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 dias
Doença de Kawasaki	2 g/kg	uma dose, em associação com ácido acetilsalicílico
Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC)	Dose inicial: 2 g/kg	Em doses repartidas durante 2 - 5 dias
	Dose de manutenção: 1 g/kg	em intervalos de 3 semanas em doses divididas durante 1 - 2 dias

Indicação	Dose	Frequência de perfusões
Neuropatia motora multifocal (NMM)	Dose inicial: 2 g/kg Dose de manutenção: 1 g/kg ou 2 g/kg	Em doses repartidas durante 2 - 5 dias consecutivos em intervalos de 2 - 4 semanas em intervalos de 4 - 8 semanas em doses repartidas durante 2 - 5 dias

A Flebogamma DIF 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 subseqüentes 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 subseqüentes e limitar a velocidade máxima a 0,04 ml/kg/min, ou administrar a IgIV a uma concentração de 5%.

População pediátrica

Como a posologia para cada indicação é dada consoante o peso e ajustada ao resultado clínico das condições acima mencionadas, a posologia em crianças não é considerada diferente da dos adultos.

Incompatibilidades

Flebogamma DIF não deve ser misturada com outros medicamentos ou fluidos intravenosos e deve ser administrada numa linha de administração intravenosa separada.

Precauções especiais

Sorbitol

Este medicamento não pode ser dado aos doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) a menos que estritamente necessário.

Os bebés e crianças pequenas (com menos de 2 anos de idade) podem ainda não ter sido diagnosticados com intolerância hereditária à frutose (IHF). Os medicamentos (contendo sorbitol/frutose) administrados por via intravenosa podem colocar a vida em risco e devem ser contraindicados nesta população a menos que exista uma enorme necessidade clínica e não existam alternativas disponíveis.

Tem de ser recolhido um histórico detalhado relativamente aos sintomas da IHF para cada doente antes de lhe ser administrado este medicamento.

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 a ligação entre o doente e o lote do produto.

Instruções de eliminação e manuseamento

O medicamento deve ser levado à temperatura ambiente (não mais de 30 °C) antes da utilização.

A solução deve ser transparente ou ligeiramente opalescente. Não utilize Flebogamma DIF se reparar que a solução está turva ou apresenta depósito.

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