

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Octagam 50 mg/ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Imunoglobulina humana normal (IgIV)

1 ml de solução contém:

50 mg de imunoglobulina humana normal (IgIV)

(pureza mínima de 95% de IgG)

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 1 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 500 ml contém 25 g de imunoglobulina humana normal.

Distribuição das subclasses IgG (valores aproximados):

IgG1 60%

IgG2 32%

IgG3 7%

IgG4 1%

O conteúdo máximo de IgA é de 200 microgramas/ml

Produzido a partir de plasma de doadores humanos.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Este medicamento contém 35 mg de sódio por frasco para injetáveis de 100 ml, equivalente a 1,75% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

A solução é transparente a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarelada.

O pH da solução é 5,1 – 6,0 e a osmolalidade \geq 240 mosmol/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

- Síndromas de imunodeficiência primária (SIP) com produção de anticorpos deficiente.
- Imunodeficiências secundárias (IDS) em doentes com infeções graves ou recorrentes, tratamento antimicrobiano ineficaz e que tenham uma **deficiência de anticorpo específico comprovada** (DAEC)* ou nível sérico de IgG <4 g/l.
* DAEC = falha em obter um aumento de pelo menos duas vezes nos títulos de anticorpos IgG nas vacinas com antigénio de polissacarídeo pneumocócico e polipeptídeos.

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

- Correção da contagem de plaquetas na trombocitopenia imune primária em doentes com elevado risco de hemorragia ou antes de cirurgias.
- Síndrome de Guillain-Barré.

- Doença de Kawasaki (em associação com ácido acetilsalicílico; ver 4.2).
- Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC).
- Neuropatia motora multifocal (NMM)

4.2 Posologia e modo de administração

A terapia de substituição deve ser iniciada e monitorizada sob a supervisão de um médico experiente no tratamento de imunodeficiências.

Posologia

A dose e o regime posológico dependem da indicação clínica.

O regime posológico poderá precisar de ser individualizado dependendo da resposta clínica. A dose baseada no peso corporal pode necessitar de ajustes nos doentes com baixo peso corporal ou nos doentes com excesso de peso. Nos doentes com excesso de peso, a dose deve ser baseada no peso corporal fisiológico padrão.

Os seguintes regimes posológicos constituem referências:

Terapia de substituição nas síndromas de imunodeficiência primária:

Com o regime posológico deverá ser atingido um nível mínimo de IgG (medido antes da perfusão seguinte) de 6 g/l ou dentro do intervalo de referência normal para a idade da população. São necessários de três a seis meses, após o início da terapia, para se atingir o equilíbrio (níveis de IgG em estado de equilíbrio). A dose inicial recomendada é de 0,4 - 0,8 g/kg administrada em uma toma, seguida de pelo menos 0,2 g/kg administrados a cada 3 - 4 semanas.

A dose necessária para atingir níveis de 6 g/l é de 0,2 - 0,8 g/kg/mês.

O intervalo entre tratamentos, quando o equilíbrio for atingido, varia entre 3 - 4 semanas.

Os níveis mínimos de IgG deverão ser medidos e avaliados em conjunto com a incidência de infeções. Para reduzir a taxa de infeções bacterianas, pode ser necessário aumentar a dose e atingir níveis mínimos mais elevados.

Imunodeficiências secundárias (conforme definidas em 4.1)

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

Os níveis mínimos de IgG devem ser determinados e avaliados em conjunto com a incidência de infeções. A dose deve ser ajustada conforme necessário para obter uma proteção ideal contra infeções, e pode ser necessário aumentar a dose em doentes com uma infeção persistente; poderá ser considerada uma redução da dose quando o doente permanecer livre de infeção.

Trombocitopenia imune primária:

Existem dois regimes de tratamento alternativos: 0,8 - 1 g/kg administrado uma vez por dia; esta dose pode ser repetida uma vez no espaço de 3 dias; 0,4 g/kg administrado diariamente durante dois a cinco dias.

Em caso de recidiva, o tratamento pode ser repetido.

Síndrome de Guillain-Barré:

0,4 g/kg/dia durante 5 dias (com possível repetição da dose em caso de recaída).

Doença de Kawasaki:

2,0 g/kg em dose única.

Os doentes devem receber tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico.

Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC):

Dose inicial: 2 g/kg, dividida ao longo de 2-5 dias consecutivos.

Doses de manutenção:

1 g/kg ao longo de 1-2 dias consecutivos, a cada 3 semanas.

O efeito do tratamento deve ser avaliado após cada ciclo; caso não seja observado qualquer efeito do tratamento ao fim de 6 meses, o tratamento deverá ser interrompido.

Caso o tratamento seja eficaz, o tratamento a longo prazo deverá estar sujeito à opinião do médico, com base na resposta do doente e na resposta à manutenção. A posologia e intervalos poderão ter de ser adaptados de acordo com o decorrer individual da doença.

Neuropatia motora multifocal (NMM)

Dose inicial: 2 g/kg, dividida ao longo de 2-5 dias consecutivos.

Dose de manutenção: 1 g/kg a cada 2 a 4 semanas, ou 2 g/kg a cada 4 a 8 semanas.

O efeito do tratamento deve ser avaliado após cada ciclo; caso não seja observado qualquer efeito do tratamento ao fim de 6 meses, o tratamento deverá ser interrompido.

Caso o tratamento seja eficaz, o tratamento a longo prazo deverá estar sujeito à opinião do médico, com base na resposta do doente e na resposta à manutenção. A posologia e intervalos poderão ter de ser adaptados de acordo com o decorrer individual da doença.

As recomendações de dosagem estão resumidas na tabela seguinte:

Indicação	Dosagem	Frequência de injeção
Terapia de substituição		
Síndromes de imunodeficiência primária	Dose inicial: 0,4 - 0,8 g/kg Dose de manutenção: 0,2 - 0,8 g/kg	A cada 3 - 4 semanas
Imunodeficiência secundária (conforme definido em 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	A cada 3 - 4 semanas
Imunomodulação		
Trombocitopenia imune primária	0,8 - 1,0 g/kg ou 0,4 g/kg/d	No 1.º dia, podendo ser repetida uma vez no prazo de 3 dias Durante 2 - 5 dias
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	Durante 5 dias
Doença de Kawasaki	2 g/kg	Numa única dose em associação com ácido acetilsalicílico
Poliradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PIDC)	Dose inicial: 2 g/kg Dose de manutenção: 1 g/kg	Em doses divididas ao longo de 2-5 dias A cada 3 semanas, ao longo de 1-2 dias
Neuropatia motora multifocal (NMM)	Dose inicial: 2 g/kg Dose de manutenção: 1 g/kg ou 2 g/kg	Em doses divididas ao longo de 2-5 dias consecutivos A cada 2-4 semanas A cada 4-8 semanas, ao longo de 2-5 dias

População pediátrica

A posologia para crianças e adolescentes (0-18 anos) não é diferente da posologia para adultos, dado que a posologia para cada indicação é administrada de acordo com o peso corporal e ajustada ao resultado clínico das condições acima mencionadas.

Compromisso hepático

Não existem evidências disponíveis que exijam um ajuste da dose.

Compromisso renal

Sem ajuste da dose a menos que clinicamente justificado, ver secção 4.4.

Idosos

Sem ajuste da dose a menos que clinicamente justificado, ver secção 4.4.

Modo de administração

Via intravenosa.

O Octagam 50 mg/ml deve ser administrado por via intravenosa a uma velocidade inicial de 1 ml/kg de peso corporal por hora durante 30 minutos. Ver secção 4.4. Na eventualidade de uma reação adversa, a velocidade de administração deverá ser reduzida ou a perfusão interrompida. Se bem tolerado, a velocidade pode ser gradualmente aumentada até um máximo de 5 ml/kg de peso corporal por hora.

No final da perfusão, a linha pode ser lavada com solução salina a 0.9% ou solução de dextrose a 5% para remover qualquer quantidade de medicamento que aí permaneça.

4.3 Contraindicações

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

Os doentes com uma deficiência seletiva de IgA que desenvolveram anticorpos contra a IgA, uma vez que a administração de um produto contendo IgA pode resultar em anafilaxia.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Este medicamento contém 100 mg/ml de maltose como excipiente. A interferência da maltose nos testes de glicose no sangue pode resultar em leituras de glicose falsamente elevadas e, conseqüentemente, na administração inadequada de insulina, resultando numa hipoglicemia em que existe risco de vida e morte. Também os casos de hipoglicemia real podem não ser tratados se o estado hipoglicémico for dissimulado por leituras de glicose falsamente elevadas (ver secção 4.5). Sobre insuficiência renal aguda, consulte a informação abaixo.

Rastreabilidade

De forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, devem ser registados o nome e número do lote do produto administrado.

Precauções para utilização

É possível evitar potenciais complicações assegurando que os doentes:

- não são sensíveis à imunoglobulina humana normal, começando por administrar lentamente o medicamento (1 ml/kg/h).
- são cuidadosamente vigiados durante o período de perfusão para detetar quaisquer sintomas que possam ocorrer. Em particular, com vista a detetar potenciais sinais adversos, há que vigiar durante a primeira perfusão os doentes que nunca foram tratados com imunoglobulina humana normal, os doentes que transitaram de outra IgIV ou se decorreu um período de tempo prolongado desde a perfusão anterior. Todos os outros doentes devem ser observados durante pelo menos 20 minutos após a administração.

Em todos os doentes, a administração de IgIV requer:

- hidratação adequada antes do início da perfusão de IgIV
- monitorização da produção de urina
- monitorização dos níveis séricos de creatinina
- evitar o uso concomitante de diuréticos de ansa (ver 4.5).

Em caso de reação adversa, a velocidade de administração deve ser reduzida ou interrompida a perfusão. O tratamento necessário depende da natureza e da gravidade da reação adversa.

Reação à perfusão

Algumas reações adversas (p. ex. dor de cabeça, rubor, calafrios, mialgia, pieira, taquicardia, dor no fundo das costas, náuseas e hipotensão) podem ser devidas à velocidade de perfusão. A velocidade de perfusão

recomendada na secção 4.2 deve ser estritamente seguida. Os doentes devem ser monitorizados e cuidadosamente observados quanto à ocorrência de qualquer sintoma durante o período de administração.

Algumas reações adversas podem ocorrer mais frequentemente:

- Nos doentes que recebem imunoglobulina humana normal pela primeira vez, ou em casos raros, quando a preparação de imunoglobulina humana normal foi substituída ou houve um intervalo prolongado desde a perfusão anterior.
- Em doentes com uma infeção não-tratada ou uma inflamação crónica subjacente.

Hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade são raras.

Pode desenvolver-se anafilaxia em doentes

- com IgA indetetável que tenham anticorpos anti-IgA
- que tenham tolerado tratamento anterior com imunoglobulina humana normal

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

Tromboembolismo

Existem evidências clínicas de uma associação entre a administração de IgIV e eventos tromboembólicos tais como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) (incluindo apoplexia), embolia pulmonar e trombose venosa profunda, que se consideram estar relacionados com um aumento relativo da viscosidade sanguínea causado pelo influxo elevado de imunoglobulina em doentes de risco. Deve-se tomar especial cuidado na prescrição e perfusão de IgIV em doentes obesos e em doentes com fatores de risco pré-existentes para eventos trombóticos (tais como idade avançada, hipertensão, diabetes mellitus e histórico de doença vascular ou episódios trombóticos, doentes com trombofilia adquirida ou congénita, doentes com períodos prolongados de imobilização, doentes hipovolémicos graves, doentes com patologias que aumentam a viscosidade sanguínea).

Em doentes com risco de reações adversas tromboembólicas, as IgIV devem ser administradas na dose e velocidade de perfusão mínimas praticáveis.

Insuficiência renal aguda

Foram identificados casos de insuficiência renal aguda em doentes tratados com IgIV. Na maioria dos casos, foram identificados fatores de risco tais como, insuficiência renal pré-existente, diabetes mellitus, hipovolémia, excesso de peso, medicação nefrotóxica concomitante ou idade superior a 65 anos.

Os parâmetros renais devem ser avaliados antes da perfusão de IgIV, especialmente em doentes que se considerem ter um risco potencialmente acrescido de desenvolverem falência renal aguda, e novamente a intervalos adequados. Em doentes com risco de falência renal aguda, as IVIg devem ser administradas na velocidade de perfusão e na dosagem mais baixa possível.

Em caso de compromisso renal deve ser considerada a descontinuação das IgIV.

Apesar das notificações de disfunção renal e falência renal aguda estarem associados à utilização de muitas das IgIV registadas contendo diversos tipos de excipientes como a sacarose, glucose e maltose, os medicamentos que contêm sacarose como estabilizador representam uma percentagem desproporcional do número total. Em doentes de risco deve ser considerada a utilização de IgIV que não contenham este tipo de excipientes. Octagam 50 mg/ml contém maltose (ver a lista de excipientes acima).

Síndrome de meningite assética (SMA)

Foi notificada a ocorrência de síndrome de meningite assética em associação com o tratamento com IgIV. Normalmente, a síndrome surge após várias horas a 2 dias depois do tratamento com IgIV. Os estudos ao líquido cefalorraquidiano (LCR) são frequentemente positivos apresentando pleocitose até vários milhares de células por mm³, predominantemente da série granulocítica, e níveis elevados de proteína até várias centenas de mg/dl.

A SMA pode ocorrer com mais frequência em associação com doses altas (2 g/kg) de IgIV.

Os doentes que exibam esses sinais e sintomas devem ser sujeitos a um exame neurológico pormenorizado, incluindo exames ao LCR, a fim de excluir outras causas de meningite.

A interrupção do tratamento com IgIV resultou na remissão da SMA passados alguns dias, sem sequelas.

Anemia hemolítica

As IgIV podem conter anticorpos contra os grupos sanguíneos que podem agir como hemolisinas e induzir *in vivo* o revestimento dos glóbulos vermelhos, originando uma reação antiglobulina direta positiva (teste Coombs) e, raramente, hemólise. A anemia hemolítica pode desenvolver-se após o tratamento com IgIV devido a uma destruição aumentada de glóbulos vermelhos. Os doentes que recebem IgIV devem ser vigiados quanto a sinais e sintomas clínicos de hemólise. (ver secção 4.8.).

Neutropenia/leucopenia

Foi relatada uma diminuição transitória, ocasionalmente grave, na contagem de neutrófilos e/ou episódios de neutropenia, após o tratamento com IgIV. Isto ocorre tipicamente no prazo de horas a dias após a administração de IgIV, e resolve-se espontaneamente no prazo de 7 a 14 dias.

Lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão (TRALI)

Existem alguns relatórios de edema pulmonar agudo não-cardiogénico em doentes a receberem IgIV [Lesão pulmonar aguda relacionada com transfusão (TRALI)], pelo que este efeito secundário não pode ser totalmente excluído para o Octagam. A TRALI é caracterizada por hipoxia grave, dispneia, taquipneia, cianose, febre e hipotensão. Os sintomas de TRALI desenvolvem-se tipicamente durante ou no prazo de 6 horas após a transfusão, frequentemente no prazo de 1-2 horas. Dessa forma, os recetores de IgIV devem ser monitorizados e a perfusão IgIV deve ser interrompida imediatamente nos casos de reações adversas pulmonares. A TRALI pode potencialmente representar um perigo para a vida, exigindo controlo imediato numa unidade de cuidados intensivos.

Interferência com testes serológicos:

Após a administração de imunoglobulinas, diversos anticorpos são passivamente transferidos para o sangue dos doentes, podendo resultar uma multiplicidade de resultados positivos nos testes serológicos.

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

Agentes transmissíveis

A seleção de dadores, a análise individual das dádivas e pools plasmáticas para marcadores específicos de infeções e a inclusão no processo de fabrico de etapas de remoção/inativação viral efetivas, constituem medidas padrão na prevenção de infeções resultantes do uso de medicamentos derivados do sangue ou plasma humano. No entanto, quando se administra estes medicamentos, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser completamente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes, e a outros agentes patogénicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes contra vírus com invólucro, tais como o VIH, o VHB e o VHC.

As medidas tomadas podem ter um valor limitado contra vírus sem invólucro, tais como o VHA e o parvovírus B19.

A experiência clínica aponta para a ausência de transmissão da hepatite A ou do parvovírus B19 com imunoglobulinas e permite assumir que o conteúdo de anticorpos tem um contributo importante para a segurança viral.

Informação importante acerca de alguns dos componentes de Octagam 50 mg/ml

Este medicamento contém 35 mg de sódio por frasco para injetáveis de 100 ml, equivalente a 1,75% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Velocidade de sedimentação aumentada (errónea)

Em doentes a receber tratamento com imunoglobulinas intravenosas, a velocidade de sedimentação (VS) pode estar falsamente aumentada (aumento não inflamatório).

Sobrecarga (de volume) da circulação sanguínea

Pode ocorrer uma sobrecarga do volume da circulação sanguínea se o volume do tratamento intravenoso com imunoglobulinas (ou qualquer outro produto derivado de plasma) e outras perfusões coincidentes provocarem hipervolemia aguda e edema pulmonar agudo.

Reações no local da perfusão:

Foram descritos casos de reações no local da perfusão que podem incluir extravasamento, eritema no local da perfusão, prurido no local da perfusão e outros sintomas similares.

População pediátrica

A lista de advertências e precauções aplica-se a adultos e a crianças.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Vacinas de vírus vivos atenuados:

A administração de imunoglobulinas pode comprometer pelo menos durante 6 semanas e até 3 meses a eficácia das vacinas de vírus vivos atenuados tais como sarampo, rubéola, papeira e varicela. Após a administração deste medicamento, deve decorrer um intervalo de pelo menos 3 meses antes da vacinação com vírus vivos atenuados. No caso do sarampo, esta interação pode persistir por 1 ano pelo que o título de anticorpos destes doentes deve ser verificado.

Diuréticos de ansa

Evitar a utilização concomitante de diuréticos de ansa.

Testes de glicemia

Alguns sistemas de doseamento da glucose no sangue (por exemplo, os testes baseados na glucose desidrogenase pirroloquinolinoquinona (GDH-PQQ) ou glucose oxidoreductase) interpretam falsamente a quantidade de maltose (100 mg/ml) contida no Octagam 50 mg/ml como glucose. Estes resultados de níveis de glucose falsamente elevados podem durar toda a perfusão e por um período de cerca de 15 horas após a perfusão e, conseqüentemente, a administração inadequada de insulina, pode causar uma hipoglicemia com risco de vida e potencialmente fatal.

Os verdadeiros casos de hipoglicemia podem também ficar sem tratamento se o estado de hipoglicemia for mascarado por resultados de glucose falsamente elevados. Assim, sempre que seja administrado Octagam 50 mg/ml ou outro medicamento parentérico que contenha maltose, a determinação da glicemia deve ser realizada com um teste específico para determinação de glucose.

O folheto informativo dos sistemas de doseamento da glicemia, incluindo as tiras de teste, deve ser cuidadosamente revisto para determinar se o sistema é adequado para utilizar com medicamentos para administração parentérica que contenham maltose. Em caso de dúvida, contacte o fabricante do sistema para determinar se o mesmo é adequado para utilizar com medicamentos para administração parentérica que contenham maltose.

População pediátrica

As interações apresentadas aplicam-se a adultos e crianças.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança deste medicamento na gravidez não foi estabelecida durante os ensaios clínicos, pelo que deve ser administrado com cuidado a mulheres grávidas ou a amamentar. Foi comprovado que as IgIV atravessam a placenta, sobretudo durante o terceiro trimestre. A experiência clínica com imunoglobulinas indica que não são de esperar efeitos nocivos durante a gravidez, no feto ou no recém-nascido.

Amamentação

As imunoglobulinas são excretadas no leite materno. Não são esperados efeitos negativos nos recém-nascidos/lactentes amamentados.

Fertilidade

A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não existem efeitos prejudiciais para a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Octagam 50 mg/ml tem uma influência insignificante ou inexistente sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, os doentes com reações adversas durante o tratamento devem aguardar que as mesmas desapareçam antes de voltarem a conduzir ou a utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas causadas por imunoglobulinas humanas normais (em frequência decrescente) incluem (ver também Secção 4.4):

- arrepios, cefaleias, tonturas, febre, vômitos, reações alérgicas, náuseas, artralgia, descida da pressão sanguínea e dor lombossagrada ligeira
- reações hemolíticas reversíveis; especialmente nos doentes com os grupos sanguíneos A, B e AB e, (raramente) anemia hemolítica que exija transfusão
- (raramente) descida repentina da pressão sanguínea e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando os doentes não tenham demonstrado hipersensibilidade em administrações prévias
- (raramente) reações cutâneas transitórias (incluindo lupus eritematoso cutâneo – frequência desconhecida)
- (muito raramente) reações tromboembólicas tais como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar, trombose venosa profunda
- casos de meningite asséptica reversível
- casos de aumento dos níveis séricos de creatinina e/ou ocorrência de falência renal aguda
- casos de lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão (TRALI)

Lista de reações adversas

A tabela abaixo está em conformidade com o sistema de classificação de órgãos MedDRA (SOC e Nível de Termo Preferencial).

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$), desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada classe de órgão, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Frequência de reações adversas ao medicamento em ensaios clínicos com o Octagam:

Classes de sistemas de órgãos (SOC) do MedDRA de acordo com a sequência:	Reação adversa (Nível de Termos Preferidos)	Frequência por doente	Frequência por perfusão
Doenças do sangue e do sistema linfático	leucopenia	pouco frequente	pouco frequente
Doenças do sistema Imunitário (ver secção 4.4)	hipersensibilidade	muito frequente	frequente
Doenças do sistema nervoso	cefaleias	muito frequente	frequente
Cardiopatias	taquicardia	pouco frequente	pouco frequente
Vasculopatias	hipertensão	frequente	pouco frequente
Doenças gastrointestinais	náuseas vômitos	frequente frequente	pouco frequente pouco frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	dores de costas	frequente	pouco frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	febre; cansaço; Reacção no local da perfusão; arrepios; dores no peito	frequente frequente frequente frequente pouco frequente	pouco frequente pouco frequente pouco frequente pouco frequente pouco frequente
Exames complementares de diagnóstico	aumento das enzimas hepáticas	frequente	pouco frequente

Foram identificadas as seguintes reações através da experiência pós-comercialização com o Octagam.

Os dados disponíveis não nos permitem avaliar as frequências das reações pós-comercialização do produto.

Sistema de classificação de órgãos MedDRA (SOC) de acordo com a sequência:	Reação adversa (Nível de Termos Preferidos)	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	anemia hemolítica	desconhecido
Doenças do sistema imunitário (ver secção 4.4)	choque anafilático; reação anafilática; reação anafilactóide; angioedema; edema facial	desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido
Doenças do metabolismo e da nutrição	sobrecarga de fluídos (pseudo) hiponatremia	desconhecido desconhecido
Doenças do foro psiquiátrico	estado confusional agitação ansiedade nervosismo	desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido
Doenças do sistema nervoso	acidente vascular cerebral (ver 4.4); meningite asséptica; perda de consciência; distúrbio da fala; cefaleias; tonturas; hipostesia; parestesia fotofobia; tremor	desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido
Afeções oculares	diminuição da visão	desconhecido
Cardiopatias	enfarte do miocárdio (ver 4.4); angina de peito; bradicardia; palpitações; cianose	desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido
Vasculopatias	rombose (ver 4.4); colapso cardiovascular; falência circulatória periférica; flebite; hipotensão; palidez	desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	falência respiratória; embolia pulmonar (ver 4.4); edema pulmonar; broncoespasmo; hipoxia; dispneia; tosse	desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido
Doenças gastrointestinais	diarreia; dores abdominais	desconhecido desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Exfoliação da pele; urticária; rash; rash eritematoso; dermatite; prurido; alopecia eritema	desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	artralgia; mialgia dor nas extremidades dor nas costas; dor no pescoço; espasmos musculares; rigidez musculoesquelética	desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido
Disfunções renais e urinárias	insuficiência renal aguda (ver 4.4); dor renal	desconhecido desconhecido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	edema; doença associada à gripe	desconhecido desconhecido

Sistema de classificação de órgãos MedDRA (SOC) de acordo com a sequência:	Reação adversa (Nível de Termos Preferidos)	Frequência
	calafrios; rubor; sensação de frio; sensação de calor; hiperidrose; mal estar; dor no peito; astenia; letargia; sensação de ardor;	desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido desconhecido
Exames complementares de diagnóstico	resultados falso-positivo nos testes de glicemia (ver 4.4);	desconhecido

Descrição de reações adversas selecionadas

Para descrição de reações adversas selecionadas, como reações de hipersensibilidade, tromboembolismo, insuficiência renal aguda, síndrome de meningite asséptica e anemia hemolítica, consultar seção 4.4.

População pediátrica

Em estudos clínicos com Octagam 50 mg/ml, a maioria das reações adversas observadas em crianças foi classificada como ligeira e muitas delas responderam a medidas simples como a redução da velocidade de infusão ou a descontinuação temporária da infusão. No que diz respeito ao tipo de reações adversas observadas, todas estavam descritas para as IgIV. A reação adversa mais frequente observada na população pediátrica foi a dor de cabeça.

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.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem pode originar hipervolemia e hiperviscosidade particularmente em doentes de risco incluindo idosos ou doentes com insuficiência cardíaca ou renal (ver secção 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 18.3 - Vacinas e imunoglobulinas: imunoglobulina humana normal para administração intravenosa

Código ATC: J06B A02

A imunoglobulina humana normal contém sobretudo imunoglobulina G (IgG) consistindo num vasto espectro de anticorpos contra diversos agentes infecciosos.

A imunoglobulina humana normal contém os anticorpos IgG presentes na população normal.

É normalmente preparada a partir de um pool de plasma não inferior a 1000 dádivas e apresenta uma distribuição das subclasses de imunoglobulina G em proporções similares ao plasma humano. Doses adequadas deste medicamento permitem alcançar níveis normais de imunoglobulina G quando estes se encontram baixos.

Com exceção das terapias de substituição, o mecanismo de ação não está totalmente esclarecido.

Ensaio Clínico

Num ensaio clínico prospetivo, aberto, multicêntrico de fase III avaliou-se a eficácia e a segurança de Octagam 100 mg/ml em doentes com trombocitopenia imune primária (TIP). Uma dose de 1 g/kg/dia de Octagam 100 mg/ml foi perfundida em 2 dias consecutivos e os doentes foram observados por um período de 21 dias e numa visita de seguimento no Dia 63 após a perfusão. Os parâmetros hematológicos foram verificados nos Dias 2 a 7, 14 e 21.

No total, foram incluídos na análise 116 indivíduos; 66 apresentavam TIP crónica, 49 tinham sido recentemente diagnosticados, 1 tinha sido incorretamente incluído no estudo (não tinha TIP) e, por isso, foi excluído da análise de eficácia.

No conjunto de análise completo, a taxa de resposta global foi de 80% (intervalo de confiança de 95%: 73% a 87%). As taxas de resposta clínica foram semelhantes nas 2 coortes: 82% na coorte da TIP crónica e 78% na coorte recém-diagnosticada. Nos indivíduos com resposta, o tempo mediano até à resposta plaquetária foi de 2 dias, com um intervalo de 1 a 6 dias.

A velocidade de perfusão máxima global foi de 0,12 ml/kg/min. No grupo de indivíduos no qual foi permitida uma velocidade de perfusão máxima de 0,12 ml/kg/min (n=90), atingiu-se uma velocidade de perfusão mediana máxima de 0,12 ml/kg/min (média de 0,10 ml/kg/min). Em termos globais, 55% dos indivíduos tiveram um evento adverso (EA) relacionado com o medicamento, com uma incidência semelhante na coorte da TIP crónica e da TIP recém-diagnosticada. Todos os EA relacionados com o medicamento foram ligeiros ou moderados em termos de gravidade, e todos se resolveram. Os EA mais frequentes foram cefaleias, aumento da frequência cardíaca (tinham de ser notificadas alterações da frequência da pulsação > 10 batimentos/min) e pirexia. Os EA relacionados com a perfusão do medicamento ou no período de 1 hora após a perfusão ocorreram em 32 indivíduos num total de 116 (28%) com perfusões administradas a uma velocidade de $\leq 0,08$ ml/kg/min enquanto apenas 6 indivíduos num total de 54 (11%) apresentaram estes mesmos EA com perfusões administradas a uma velocidade de $\leq 0,12$ ml/kg/min (se o início do EA tivesse ocorrido após o fim da perfusão, a velocidade de perfusão atribuída ao EA era a última aplicada). Não ocorreram casos de hemólise relacionada com o medicamento em estudo. Não foi administrado pré tratamento para aliviar a intolerabilidade relacionada com a perfusão exceto num indivíduo.

Polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC)

Foi realizado um estudo retrospectivo a partir de dados de 46 doentes com polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC) tratados com Octagam 50 mg/ml. A análise de eficácia incluía 24 doentes, dos quais 11 doentes não foram previamente tratados (grupo 1) e 13 doentes que não receberam imunoglobulinas nas 12 semanas anteriores ao início da terapia com Octagam 50 mg/ml (grupo 2). O grupo 3 incluiu outros 13 doentes que receberam tratamento prévio com imunoglobulinas (imunoglobulinas administradas durante as 12 semanas prévias ao início da administração de Octagam 50 mg/ml). O tratamento foi considerado eficaz sempre que a pontuação na escala ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) reduziu em pelo menos um ponto durante os 4 meses, após o início do tratamento. Nos grupos 1 e 2, os valores baixaram significativamente em 41,7 % dos doentes (p=0.02). No grupo 3 (doentes que receberam tratamento prévio com IgIV, apenas 3 dos 13 doentes (23,08 %) apresentaram uma melhoria na pontuação ONLS; 10 doentes mantiveram-se estáveis. Nos doentes que receberam tratamento com IgIV não era esperada uma redução de pontuação mais acentuada.

A média de idades dos doentes examinados é de 65 anos, superior à média de idades de outros ensaios em PDIC. Nos doentes com idade superior a 65 anos, a taxa de resposta, comparativamente aos de doentes mais jovens, foi inferior. Os resultados estão de acordo com dados publicados.

População pediátrica

Foi realizado um estudo clínico aberto de fase III com o Octagam 50 mg/ml em 17 doentes crianças/adolescentes (com idade média de 14,0 anos, intervalo de 10,5 a 16,8) com síndromes de

imunodeficiência primária. Doentes previamente tratados receberam 0,2 g/kg a cada 3 semanas durante o período de estudo de 6 meses. Doentes sem tratamento prévio receberam 0,4 g/kg a cada 3 semanas durante os primeiros 3 meses, seguido de 0,2 g/kg durante o restante período de estudo. As doses foram ajustadas para manter um nível mínimo de IgG de pelo menos 4 g/l.

- N.º de dias fora da escola: 11,2 dias/doente/ano
- N.º de dias com febre: 4,1 dias/doente/ano
- N.º de dias a tomar antibiótico: 19,3 dias/doente/ano
- N.º de dias com infeções: 29,1 dias/doente/ano.

A gravidade das infeções foi considerada como ligeira. Não foram observadas infeções a requerer internamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A imunoglobulina humana normal está imediatamente e completamente biodisponível na circulação do recetor após administração intravenosa. A distribuição entre o plasma e o fluido extravascular é relativamente rápida, alcançando-se o equilíbrio entre os compartimentos intra e extravasculares em aproximadamente 3 a 5 dias.

A imunoglobulina humana normal apresenta uma semivida média entre 26 e 41 dias, medida em doentes com imunodeficiências. Esta semivida pode variar de doente para doente, particularmente na imunodeficiência primária.

As IgG e os complexos de IgG são degradados nas células do sistema reticuloendotelial.

População pediátrica

Foi realizado um estudo clínico aberto de fase III com o Octagam 50 mg/ml em 17 crianças/adolescentes (idade média 14,0 anos, intervalo de 10,5 a 16,8) com imunodeficiência primária. Os doentes foram tratados durante um período de 6 meses.

Durante o período de tratamento, a concentração máxima média no estado de equilíbrio foi de $11,1 \pm 1,9$ g/l; a concentração mínima média foi de $6,2 \pm 1,8$ g/l. A semivida terminal média da IgG total foi de $35,9 \pm 10,8$ dias com uma média de 34 dias. O volume de distribuição médio da IgG total foi de $3,7 \pm 1,4$ l e a depuração corporal total foi de $0,07 \pm 0,02$ l/dia.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As imunoglobulinas são constituintes normais do corpo humano. Estudos de toxicidade múltipla, genotoxicidade e toxicidade embrião-feto em animais são impraticáveis devido à indução e interferência de proteínas heterólogas. Uma vez que a experiência clínica não fornece dados sobre os efeitos carcinogénicos ou mutagénicos das imunoglobulinas, não são considerados necessários estudos experimentais, particularmente em espécies heterólogas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Maltose

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

2 anos.

O medicamento deve ser utilizado de imediato após a primeira abertura.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar.

Manter o frasco dentro da caixa de cartão para proteger da luz.
Não utilizar após o prazo de validade indicado.
Condições de conservação após a primeira abertura do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

<i>Tamanho da embalagem</i>	<i>Conteúdo</i>	<i>Recipiente</i>
1 g	20 ml	solução num frasco para injetáveis para perfusão de 30 ml
2,5 g	50 ml	solução num frasco para perfusão de 70 ml
5 g	100 ml	solução num frasco para perfusão de 100 ml
10 g	200 ml	solução num frasco para perfusão de 250 ml
2 x 10 g	2 x 200 ml	solução em frasco para perfusão de 2 x 250 ml
3 x 10 g	3 x 200 ml	solução em frasco para perfusão de 3 x 250 ml
25 g	500 ml	solução num frasco para perfusão de 500 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Os frascos são em vidro tipo II fechados com tampas de borracha bromobutil.

Os componentes utilizados na embalagem de Octagam 50 mg/ml não contêm látex.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O medicamento deve estar à temperatura ambiente ou corporal antes do uso.

A solução deve ser transparente a ligeiramente opalescente, incolor ou amarela pálida.

Soluções turvas ou com depósito não devem ser utilizadas.

Devido à possibilidade de contaminação bacteriana, o conteúdo não utilizado deve ser eliminado.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Octapharma Produtos Farmacêuticos Lda.

R. dos Lagares d'el Rei 21-C r/c Dtº

1700-268 Lisboa

Tel: +35121 816 08 20

Fax:: +35121 816 08 30

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

N.º de registo: 5761564 - 1 x 20 ml solução para perfusão, 50 mg/ml, frasco

N.º de registo: 5761572 - 1 x 50 ml solução para perfusão, 50 mg/ml, frasco

N.º de registo: 5761606 - 1 x 100 ml solução para perfusão, 50 mg/ml, frasco

N.º de registo: 5761614 - 1 x 200 ml solução para perfusão, 50 mg/ml, frasco

N.º de registo: 5761622 - 2 x 200 ml solução para perfusão, 50 mg/ml, frasco

N.º de registo: 5761630 - 3 x 200 ml solução para perfusão, 50 mg/ml, frasco

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

Data da primeira autorização: 08.11.2018

Data da última renovação: 29.06.2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07/2023