

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Octagam 50 mg/ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Imunoglobulina G humana Normal (IGIV)

1 ml de solução contém:

Proteínas 50 mg das quais, pelo menos, 95% correspondem a IgG humana

IgA < 0,2 mg

IgM < 0,10 mg

Distribuição de subclasses IgG:

IgG1 - 60%

IgG2 - 32%

IgG3 - 7%

IgG4 - 1%

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

4.1.1 Terapia de substituição:

Síndromas de imunodeficiência primária:

-agamaglobulinémia e hipogamaglobulinémia congénita;

-imunodeficiência comum variável;

-imunodeficiência combinada grave;

-síndrome de Wiskott Aldrich.

Mieloma ou leucemia linfocítica crónica associada a hipogamaglobulinémia grave secundária e infecções recorrentes.

Crianças com SIDA congénita e infecções recorrentes.

4.1.2 Imunomodulação:

Púrpura trombocitopénica idiopática na criança ou no adulto em risco de hemorragia ou na correção da contagem de plaquetas antes de cirurgias.

Síndrome de Guillain-Barré.

Doença de Kawasaki.

4.1.3 Transplante de medula óssea alogénico.

4.2 Posologia e modo de administração

4.2.1 Posologia:

A dose e o regime posológico depende da indicação clínica.

Na terapia de substituição, o regime posológico poderá precisar de ser individualizado dependendo da resposta farmacocinética e clínica.

Os seguintes regimes posológicos constituem referências:

Terapia de substituição nos síndromas de imunodeficiência primária:

Com o regime posológico deverá ser atingido um nível mínimo de IgG (medido antes da perfusão seguinte) de 4,0-6,0 g/l. São necessários de três a seis meses, após o início da terapia para se atingir o equilíbrio. A dose inicial recomendada é de 0,4 - 0,8 g/kg, seguida de pelo menos 0,2 g/kg cada 3 semanas.

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

O intervalo entre administrações, quando o equilíbrio for atingido, varia entre 2 - 4 semanas.

Os níveis mínimos de IgG deverão ser medidos para ajustar a dose e o intervalo posológico.

Terapia de substituição no mieloma ou leucemia linfocítica crónica associada a hipogamaglobulinémia grave secundária e infecções recorrentes; Terapia de substituição em crianças com SIDA congénita e infecções recorrentes:

0,2 - 0,4 g/kg, cada três a quatro semanas.

Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI):

Para o tratamento de um episódio agudo, 0,8 – 1,0 g/kg no primeiro dia, passível de ser repetido no 3º dia ou 0,4 g/kg/dia durante dois a cinco dias. Em caso de recidiva, o tratamento pode ser repetido.

Síndrome de Guillain Barré

0,4 g/kg/dia durante 3 a 7 dias. A experiência em crianças é limitada.

Doença de Kawasaki

1,6 - 2,0 g/kg administradas em doses divididas durante dois a cinco dias ou 2,0 g/kg em dose única. Os doentes devem receber tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico.

Transplante de Medula Óssea Alogénico

O tratamento com imunoglobulina humana é usado como parte do regime de condicionamento e após transplante. Para o tratamento de infecções e profilaxia da doença contra o hospedeiro, a dosagem é estabelecida individualmente. Normalmente, a posologia inicial é de 0,5 g/kg/semana, com início sete dias antes do transplante e até 3 meses após o transplante. No caso de ausência de produção de anticorpos persistente, recomenda-se a dosagem de 0,5 g/kg/mês até que seja restabelecido o nível normal de anticorpos. Quadro resumo das recomendações de dosagem:

Indicação	Dose	Frequência de administração
Terapia de substituição nos síndromas de imunodeficiência primária	Dose inicial: 0,4 - 0,8 g/kg Doses subsequentes: 0,2 - 0,8 g/kg	Cada 2 - 4 semanas para obter níveis mínimos de IgG de pelo menos 4 - 6 g/l
Terapia de substituição nos síndromas de imunodeficiência secundária	0,2 - 0,4 g/kg	Cada 3 - 4 semanas para obter níveis mínimos de IgG de pelo menos 4 - 6 g/l
Crianças com SIDA	0,2 - 0,4 g/kg	Cada 3 - 4 semanas
Imunomodulação: Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) Síndrome de Guillain Barré Doença de Kawasaki	0,8 – 1,0 g/kg ou 0,4 g/kg/dia 0,4 g/kg/dia 1,6 - 2,0 g/kg ou 2,0 g/kg	No primeiro dia, passível de ser repetido no 3º dia. Durante 2 a 5 dias. Durante 3 a 7 dias Em doses divididas por 2 - 5 dias em associação com ácido acetilsalicílico. Em dose única, em associação com ácido acetilsalicílico.
Transplante de Medula Óssea Alogénico: - Tratamento de infecções e profilaxia da doença contra o hospedeiro. - Ausência de produção de anticorpos persistente.	0,5 g/kg 0,5 g/kg	Todas as semanas, com início no dia 7 e até 3 meses após o transplante. Todos os meses até que seja restabelecido o nível normal de IgG.

4.2.2 Modo de administração:

O Octagam deve ser administrado por via intravenosa a uma velocidade inicial de 1 ml/kg/hora durante 30 minutos. Se bem tolerado, a velocidade pode ser gradualmente aumentada até um máximo de 5 ml/kg/hora.

Não é necessário o uso de filtro para a administração de Octagam.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

Hipersensibilidade a imunoglobulinas homólogas, especialmente em casos muito raros de deficiência em IgA e quando o doente apresenta anticorpos anti-IgA.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Algumas reacções adversas graves podem ser devidas à velocidade de perfusão. A velocidade de perfusão recomendada no item "4.2 Posologia e modo de administração" deve ser estritamente seguida. Os doentes devem ser monitorizados e cuidadosamente observados quanto à ocorrência de qualquer sintoma durante o período de administração.

Algumas reacções adversas podem ocorrer mais frequentemente:

-No caso de velocidade de perfusão elevada;

-Em doentes com hipo ou agamaglobulinémia, com ou sem deficiência de IgA;

-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.

Reacções de hipersensibilidade verdadeira são raras. Estas podem ocorrer em casos muito raros de deficiência de IgA com anticorpos anti-IgA.

Raramente, a imunoglobulina humana pode induzir uma descida da pressão sanguínea com reacção anafilática, mesmo em doentes que tenham tolerado tratamentos prévios com imunoglobulina humana.

Potenciais complicações podem muitas vezes ser evitadas assegurando que:

Os doentes não são sensíveis às imunoglobulinas humanas iniciando a administração do produto lentamente (1 ml/kg/hora);

Os doentes são cuidadosamente monitorizados para qualquer sintoma durante o período de perfusão. Em particular, os doentes que iniciam tratamento com imunoglobulina humana normal, que mudam de uma imunoglobulina alternativa para Octagam ou quando o intervalo desde o último tratamento for prolongado, devem ser monitorizados durante a primeira perfusão e por uma hora após a primeira perfusão para a detecção de potenciais sinais adversos. Todos os outros doentes devem ser observados durante, no mínimo, 20 minutos após a administração. Existem evidências clínicas de uma associação entre a administração de IGIV e eventos tromboembólicos tais como enfarte do miocárdio, ataque cardíaco, 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 com excesso de peso e em doentes com factores de risco para eventos trombóticos (tais como idade avançada, hipertensão, diabetes Mellitus e histórico de doença vascular ou episódios trombóticos, trombofilia adquirida ou congénita, doentes com períodos prolongados de imobilização,

doentes hipovolémicos graves, doentes com patologias que aumentem a viscosidade sanguínea).

Foram identificados casos de insuficiência renal aguda em doentes que receberam tratamento com IGIV. Na maioria dos casos, foram identificados factores de risco tais como, insuficiência renal pré-existente, diabetes Mellitus, hipovolémia, peso excessivo, medicação nefrotóxica concomitante ou idade superior a 65 anos.

Em caso de falência renal deve ser considerada a descontinuação das IGIV. Apesar das notificações de insuficiência renal e falência renal estarem associados à utilização de muitas das imunoglobulinas registadas, os produtos que contêm sacarose como estabilizador representam uma percentagem desproporcional do número total. Em doentes de risco deve ser considerada a utilização de imunoglobulinas que não contenham sacarose.

Nos doentes em risco de falência renal ou de reacções tromboembólicas, as imunoglobulinas devem ser administrados na dose e velocidade de perfusão mínimas praticáveis.

O Octagam contém maltose, um açúcar dissacarídeo derivado do milho. Foram reportadas reacções anafilactóides/anafiláticas em associação com a perfusão de outros produtos relacionados com maltose/fécula de milho. Os doentes que tenham alergia ao milho devem evitar a utilização do Octagam ou serem cuidadosamente vigiados para o aparecimento de sinais e sintomas de reacções de hipersensibilidade aguda.

Em todos os doentes, a administração de IGIV requer:

Hidratação prévia adequada;

Monitorização da produção de urina;

Monitorização dos níveis de creatinina sérica;

Evitar o uso concomitante de diuréticos de ansa.

Em caso de reacção adversa, a velocidade de administração deve ser reduzida ou interrompida. O tratamento necessário depende da natureza e gravidade dos efeitos secundários.

Em caso de choque, o tratamento deve seguir as recomendações do tratamento do choque.

A selecção de dadores, a análise individual das dádivas e pools plasmáticas para marcadores específicos de infecções e a inclusão no processo de fabrico de etapas de remoção/inactivação viral efectivas, constituem medidas standard na prevenção de infecções 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 lipídico, tais como o VIH, o VHB e o VHC.

As medidas tomadas podem ter um valor limitado contra vírus sem invólucro lipídico, 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.

Recomenda-se que em cada administração de Octagam, o nome e número de lote fique registado na ficha individual do doente para permitir a rastreabilidade do produto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A linha de perfusão deve ser lavada antes e depois da administração do Octagam com solução salina normal ou solução aquosa de dextrose a 5%.

Vacinas de vírus vivos atenuados:

A administração de imunoglobulinas pode diminuir durante pelo menos 6 semanas e até 3 meses a eficácia das vacinas de vírus vivos atenuados tais como sarampo, rubéola, varicela e papeira. Após a administração deste produto, 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.

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, por exemplo A, B ou D, pode interferir com alguns testes serológicos a aloanticorpos eritrocitários (por exemplo, Coombs), contagem de reticulócitos e haptoglobina.

Testes de glicémia

Alguns sistemas de doseamento da glucose no sangue (por exemplo, os testes baseados na glucose desidrogenase com a coenzima pirroloquinolinoquinona (GDH-PQQ) ou os colorimétricos com glucose oxidoreductase) interpretam falsamente a quantidade de maltose contida no Octagam como glucose. Estes resultados de níveis de glucose falsamente elevados e, conseqüentemente, a administração inadequada de insulina, podem causar hipoglicémia potencialmente fatal. Os verdadeiros casos de hipoglicémia podem também ficar sem tratamento se o estado de hipoglicémia for mascarado por resultados de glucose falsamente elevados. Assim, sempre que seja administrado Octagam ou outro produto parentérico que contenha maltose, a determinação da glicémia deve ser realizada com um teste específico para determinação de glucose. Leia cuidadosamente o folheto informativo dos sistemas de doseamento da glicémia, incluindo as tiras de teste, para determinar se o sistema é adequado para utilizar com produtos parenterais que contenham maltose. Em caso de dúvida, contacte o fabricante do sistema para determinar se o mesmo é adequado para utilizar com produtos parenterais que contenham maltose.

4.6 Gravidez e aleitamento

A segurança deste produto na gravidez não foi estabelecida durante os ensaios clínicos, pelo que deve ser administrado com cuidado a mulheres grávidas ou a amamentar. A

experiência clínica com imunoglobulinas indica que não são de esperar efeitos nocivos durante a gravidez, no feto ou no recém-nascido. As imunoglobulinas são excretadas no leite e podem contribuir para a transferência de anticorpos protectores para o recém-nascido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Ocasionalmente ocorrem reacções adversas do tipo alérgico e de hipersensibilidade menores, cefaleias, arrepios, dores nas costas, dores no peito, febre, reacções cutâneas e náuseas. As reacções às imunoglobulinas intravenosas tendem a estar relacionadas com a dose e velocidade de perfusão.

Com a administração da imunoglobulina normal humana, têm sido observados casos de meningite assética reversível e casos raros de reacções cutâneas transitórias (incluindo lúpus eritematoso cutâneo - frequência desconhecida).

Classificação MedDRA 8.1	Comum >1% - <10%	Pouco comum >0,1% - <1%	Muito raro < 0,01%
Doenças dos sistemas sanguíneo e linfático			leucopenia; anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário	hipersensibilidade		choque anafilático; reacção anafilática; reacção anafilactóide; edema angioneurótico; edema facial
Doenças do foro psiquiátrico			agitação
Doenças do sistema nervoso	cefaleias		acidente vascular cerebral; meningite asséptica; enxaqueca; tonturas; parestesia
Doenças cardíacas			enfarte do miocárdio; taquicardia; palpitações; cianose
Doenças vasculares			trombose; insuficiência circulatória periférica; hipotensão; hipertensão

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			falência respiratória; embolia pulmonar; edema pulmonar; broncoespasmo; dispneia; tosse
Doenças gastrointestinais	náusea		vómito; diarreia; dores abdominais
Doenças da pele e do tecido subcutâneo		eczema;	urticária; erupções; erupção eritematosa; dermatite; prurido; alopécia
Doenças musculoesqueléticas e dos tecidos		dores nas costas	artralgia; mialgia
Doenças renais e urinárias			falência renal
Doenças de carácter geral e condições no local de administração	febre; fadiga; reação no local da injeção	arrepios; dores no peito	rubor associado a sensação de calor; rubor; hiperhidrose; indisposição
Analíticos			aumento das enzimas hepáticas; resultados falso-positivo nos testes de glicémica

Muito raramente o Octagam pode causar descida repentina da pressão sanguínea e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando os doentes não tenham demonstrado hipersensibilidade em administrações prévias.

Para mais informações sobre segurança em relação a agentes infecciosos, ver secção 4.4.

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.

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

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

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem pode originar hipervolémia e hiperviscosidade particularmente em doentes de risco incluindo idosos ou insuficientes renais.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 18.3 - Vacinas e Imunoglobulinas. Imunoglobulinas

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 preparada a partir de um pool de plasma não inferior a 3500 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 acção não está totalmente esclarecido mas inclui imunomodelação.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A imunoglobulina humana normal está imediatamente e completamente biodisponível na circulação do receptor após administração intravenosa. A distribuição entre o plasma e o fluído 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 semi-vida de cerca de 40 dias. Esta semi-vida pode variar de doente para doente, particularmente na imunodeficiência primária.

As IgG e os complexos de IgG são degradados nas células do sistema retículo-endotelial.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As imunoglobulinas são constituintes normais do corpo humano. Testes de toxicidade aguda em animais não são relevantes porque a administração de doses elevadas resulta em sobredosagem. Testes de toxicidade com doses múltiplas e estudos de toxicidade embrião-feto são impraticáveis. Não foram estudados os efeitos da preparação no sistema imunitário de recém-nascidos.

A inativação viral do produto pelo método solvente/detergente realiza-se com uma mistura de TNBP e Octoxynol (Triton X-100). Os níveis máximos de TNBP e Octoxynol (Triton X-100) permitidos no produto final são respectivamente $< 1 \mu\text{g/ml}$ e $< 5 \mu\text{g/ml}$. Nas doses a que o Octagam é administrado, não se encontraram efeitos tóxicos, destas substâncias, nos estudos de toxicidade aguda, crónica, de teratogenicidade e de embriotoxicidade realizados em animais. Uma vez que a experiência clínica não fornece dados sobre os efeitos tumorigénicos ou mutagénicos das imunoglobulinas, não são considerados necessários estudos experimentais, particularmente em espécies heterólogas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Maltose, Octoxynol (Triton X-100), TNBP (Tri n-butyl fosfato)
Água para injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

18 meses para a apresentação de 20 ml
24 meses para as apresentações de 50, 100, 200 e 500 ml ml.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C
Manter os frascos na embalagem de cartão para proteger da luz.
Não congelar.
Não usar depois de ultrapassado o prazo de validade.
Devido à possibilidade de contaminação bacteriana, o conteúdo não utilizado deve ser eliminado.
Manter fora do alcance e da vista das crianças.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Apresentação	Conteúdo	Recipiente
Octagam 1 g	20 ml	Frasco para perfusão de 30 ml
Octagam 2.5 g	50 ml	Frasco para perfusão de 70 ml
Octagam 5 g	100 ml	Frasco para perfusão de 100 ml
Octagam 10 g	200 ml	Frasco para perfusão de 250 ml
Octagam 25 g	500 ml	Frasco para perfusão de 500 ml

A embalagem primária é de vidro tipo II (Farmacopeia Europeia), fechado com tampas de borracha bromobutil.

Os materiais utilizados na embalagem do Octagam não contêm látex.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

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

A solução deve estar límpida ou ligeiramente opalescente.

Soluções turvas ou com depósito não devem ser utilizadas.

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

Portugal

Fabricantes

OCTAPHARMA Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.

Oberlaaer Strasse 235

1100 Viena

Áustria

OCTAPHARMA S.A.S.

70-72, rue du Maréchal Foch

B.P. 33

67381 Lingolsheim

França

OCTAPHARMA AB

S-11275 Estocolmo

Suécia

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

Nº de registo: 3209087 - 20ml de solução para perfusão, 50mg/ml, 1 frasco de 30 ml de vidro tipo II

Nº de registo: 2820488 - 50 ml de solução para perfusão, 50mg/ml, 1 frasco de 70 ml de vidro tipo II

Nº de registo: 2820587 - 100 ml de solução para perfusão, 50mg/ml, 1 frasco de 100 ml de vidro tipo II

Nº de registo: 2820686 - 200 ml de solução para perfusão, 50mg/ml, 1 frasco de 250 ml de vidro tipo II

Nº registo: 5182159 - 500 ml de solução para perfusão, 50mg/ml, 1 frasco de 500ml de vidro tipo II

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

Data da primeira autorização: 26 Outubro 1998

Data da última renovação: 14 Fevereiro 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Janeiro 2011