Anexo A
Folha de rosto para bulas

OCTAGAM 5%
Imunoglobulina humana

Octapharma Brasil Ltda
Imunoglobulina humana
50mg/mL

Solução injetável
50mg/ml

Rótulo elaborado de acordo com a RDC 47/2009 e RDC 60/2012

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

OCTAGAM 5%
imunoglobulina humana

APRESENTAÇÕES

Imunoglobulina humana normal 50mg/ml, em solução injetável para administração intravenosa.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada 1,0 ml de solução contém:
Imunoglobulina humana normal* 50 mg
* Correspondente ao total de proteínas, das quais ao menos 95% é imunoglobulina G humana
Distribuição de subclasses de IgG:
IgG1 - 60%
IgG2 - 32%
IgG3 - 7%
IgG4 - 1%

Máximo teor de IgA: ≤ 0,2 mg de IgA.

Cada frasco 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.

Excipientes: maltose; água para injeção.
O preparado líquido é transparente a levemente opalescente e incolor a levemente amarelo. O pH do preparado líquido é 5,1 a 6,0, a osmolalidade é ≥ 240 mosmol/kg.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. Indicações

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

• Síndromes de imunodeficiência primária com produção de anticorpos comprometida.
• Hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com leucemia linfática crônica, nos quais a profilaxia com antibióticos foi ineficaz.
• Hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com mieloma múltiplo em fase de platô que não responderam à imunização pneumocócica.
• Hipogamaglobulinemia em pacientes após transplante de medula óssea alogênico (TMO).
• SIDA congênita com infecções bacterianas recorrentes.

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

• Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI) em pacientes com alto risco de hemorragia ou antes de cirurgia para corrigir a contagem de plaquetas.
• Doença de Kawasaki.
• Síndrome de Guillain-Barré.

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

2. Características Farmacológicas

2.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: soros imunes e imunoglobulinas: imunoglobulinas, humana normal, para administração intravascular
Código ATC: J06B A02

As imunoglobulinas humanas normais contêm principalmente imunoglobulina G (IgG) com um amplo espectro de anticorpos contra agentes infecciosos.

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

É preparada com pool de plasma contendo pelo menos 1000 doações. Tem uma distribuição de subclasses de imunoglobulina G bastante proporcional ao plasma humano nativo. Doses adequadas deste produto medicinal podem restaurar o nível anormalmente baixo de Imunoglobulina G para a faixa normal.

O mecanismo de ação das outras indicações além da terapia de substituição não foi totalmente elucidado, mas inclui efeitos imunomoduladores.

População pediátrica

Um estudo prospectivo aberto de fase III foi realizado com Octagam 5% em 17 crianças/ adolescentes (idade média de 14,0 anos, na faixa de 10,5 a 16,8) que sofrem de síndromes de imunodeficiência primária. Os pacientes previamente tratados receberam 0,2g/kg a cada três semanas durante o período de 6 meses do estudo.

Pacientes não tratados previamente receberam 0,4g/kg a cada três semanas durante os 3 primeiros meses, seguido de 0,2g/kg para o restante do tempo do estudo. Dosagens tiveram que ser ajustadas para manter o nível mínimo de IgG a pelo menos 4g/L.

• Quantidade de dias fora da escola: 11,2 dias/paciente/ano
• Quantidade de dias com febre: 4,1 dias/paciente/ano
• Quantidade de dias em antibióticos: 19,3 dias/paciente/ano
• Quantidade de dias com infecção: 29,1 dias/paciente/ano

A gravidade das infecções foi classificada como baixa. Não foi observada nenhuma infecção grave que levasse a hospitalização.

2.2. Propriedades Farmacocinéticas

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

A imunoglobulina humana normal tem uma meia vida de aproximadamente 40 dias. Esta meia vida pode variar de paciente para paciente, especialmente na imunodeficiência primária.

Os IgG e IgG-complexos são quebrados em células do sistema reticuloendotelial.

População pediátrica

Um estudo prospectivo aberto de fase III foi realizado com Octagam 5% em 17 crianças/ adolescentes (idade média de 14,0 anos, na faixa de 10,5 a 16,8) que sofrem de síndromes de imunodeficiência primária. Os pacientes foram tratados por um período de 6 meses.

Durante o tratamento, a Cmáx média no estado de equilíbrio foi 11,1 ± 1,9 g/L; a média dos níveis pré-infusão foi de 6,2 ± 1,8 g/L. A meia vida terminal média de IgG total foi 35,9 ± 10,8 dias, com uma média de 34 dias. O volume de distribuição de IgG total foi 3,7 ± 1,4 L e a depuração total foi 0,07 ± 0,02 L/ dia.

Dados de segurança pré-clínicos

Imunoglobulinas são constituintes normais do corpo humano. Estudos de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, e toxicidade a reprodução em animais são impraticáveis devido à indução e interferência do

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

desenvolvimento de anticorpos contra proteínas heterólogas. Uma vez que a experiência clínica não fornece nenhuma evidência para o potencial carcinogênico ou mutagênico de imunoglobulinas, não foram realizados estudos experimentais em espécies heterólogas.

3. Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes de Octagam 5%.
Hipersensibilidade a imunoglobulinas humanas, especialmente os pacientes com anticorpos contra IgA.

4. Advertências e Precauções

Este medicamento contém 100mg de maltose por mL como excipiente. A interferência da maltose no teor de glicose sérico pode resultar em uma falsa leitura de glicose elevada e, consequentemente, na inapropriada administração de insulina, resultando em hipoglicemia potencialmente fatal.

Além de casos de hipoglicemia verdadeiros poderem não ser tratados se o estado de hipoglicemia for mascarado pela falsa leitura de glicose elevada.

Octagam contém maltose, um açúcar dissacarídeo derivado do milho. Reações anafilactoide/anafilática foram reportadas em associação com infusão de outra maltose/produtos contendo amido de milho. Pacientes que sabem ter alergias ao milho também devem evitar o uso de Octagam ou serem cautelosamente observados quanto a sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade aguda.

Algumas reações adversas ao medicamento podem estar relacionadas à velocidade de infusão. A velocidade de infusão recomendada deve ser rigorosamente seguida. Os pacientes devem ser monitorados e observados cuidadosamente quanto à ocorrência de qualquer sintoma durante o período de administração.

Algumas reações adversas podem ocorrer mais frequentemente:
- No caso de velocidade de infusão elevada;
- Em pacientes que estejam recebendo a imunoglobulina humana normal pela primeira vez ou, em casos raros, quando há troca da marca de imunoglobulina humana normal ou houve um intervalo prolongado desde a última infusão.
Complicações potenciais podem muitas vezes ser evitadas quando se assegura que:
- Os pacientes não são sensíveis à imunoglobulina humana normal ao iniciar a infusão lentamente (1ml/Kg/hora);
- Os pacientes sejam cuidadosamente monitorados para qualquer sintoma durante todo o período de infusão. Em particular, os pacientes que iniciam o tratamento com imunoglobulina humana normal, os pacientes que trocaram a marca do produto de uma IgIV alternativa para Octagam 5% e os pacientes cujo intervalo desde o último tratamento for prolongado devem ser monitorados durante a primeira infusão e por uma hora após a primeira infusão para a detecção de sinais de reações adversas em potencial.

Todos os outros pacientes devem ser monitorados por, pelo menos, 20 minutos após a administração.

No caso de reação adversa, a velocidade de infusão deve ser reduzida ou a infusão deve ser interrompida. O tratamento exigido depende da natureza e gravidade das reações adversas.

No caso de choque, o tratamento médico padrão para choque deve ser implementado.

Em todos os pacientes, a administração de IgIV exige:
• Hidratação adequada antes da infusão de IgIV;
• Monitorar a produção de urina;
• Monitorar os níveis de creatinina no soro;
• Evitar o uso concomitante de diuréticos de alça.

Este medicamento contém menos que 0,015 mmol (ou 0,35mg) de sódio por mL. Deve-se levar em consideração para pacientes com dieta de sódio controlada.

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade verdadeira são raras. Elas podem ocorrer em pacientes com anticorpos anti-IgA. IgIV não são indicadas a pacientes com deficiência seletiva de IgA quando esta representa a única anormalidade de interesse.

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024
Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

Raramente a imunoglobulina humana pode induzir a uma queda da pressão sanguínea com reação anafilática, mesmo em pacientes que tenham tolerado tratamentos prévios com imunoglobulina humana normal.

Tromboembolismo

Existem evidências clínicas de uma associação entre a administração de IgIV e eventos tromboembólicos, tais como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (inclusive derrame), 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 pacientes de risco. Deve-se tomar especial cuidado na prescrição e infusão de IgIV em pacientes com excesso de peso e em pacientes com fatores de risco para eventos trombóticos (tais como idade avançada, hipertensão, diabetes Mellitus e histórico de doença vascular ou episódios trombóticos, trombofilia adquirida ou congênita, pacientes em períodos prolongados de imobilização, pacientes hipovolêmicos graves, pacientes com patologias que aumentem a viscosidade sanguínea).
A velocidade de infusão e dose de IgIV devem ser as mínimas praticadas em pacientes de risco para reações adversas tromboembólicas.

Insuficiência renal aguda

Foram identificados casos de insuficiência renal aguda em doentes que receberam tratamento com IgIV. Na maioria dos casos, foram identificados fatores de risco tais como insuficiência renal pré-existente, diabetes Mellitus, hipovolemia, 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 associadas à utilização de muitas das imunoglobulinas registradas, os produtos que contêm diversos excipientes tais como sacarose, glicose e maltose, aqueles que contêm sacarose como estabilizante representam uma percentagem desproporcional do número total. Em pacientes de risco deve ser considerada a utilização de imunoglobulinas que não contenham estes excipientes. Octagam contém maltose.
Nos pacientes em risco de falência renal, as imunoglobulinas devem ser administradas na dose e velocidade de infusão mínimas praticáveis.

Síndrome da meningite asséptica (SMA)

A ocorrência da síndrome da meningite asséptica tem sido reportada em associação ao tratamento com IgIV. A descontinuação do tratamento com IgIV tem resultado na remissão da SMA em alguns dias sem sequelas.
A síndrome geralmente tem início dentro de algumas horas até 2 dias após o tratamento com IgIV. Os estudos do líquido cefalorraquidiano são frequentemente positivos com pleocitose até vários milhares de células por mm3, predominantemente da série granulocítica, e dos elevados níveis de proteínas até várias centenas de mg/dl.
A SMA pode ocorrer mais frequentemente quando associada com doses elevadas (2g/kg) do tratamento com IgIV.

Anemia hemolítica

Os medicamentos de IgIV podem conter anticorpos de grupo sanguíneo passíveis de atuar como hemolisinas, levando ao revestimento in vivo dos eritrócitos com imunoglobulina, o que irá provocar uma reação positiva de antiglobulina direta (teste de Coombs) e, raramente, hemólise. Após o tratamento com IgIV é possível desenvolver anemia hemolítica, devido ao aumento do sequestro de eritrócitos. Os pacientes receptores de IgIV devem ser monitorados relativamente a sinais e sintomas clínicos de hemólise.

Interferência com teste sorológico

Após a injeção de imunoglobulina, o aumento transitório de diversos anticorpos transferidos passivamente no sangue dos pacientes pode levar a resultados positivos falsos nos testes sorológicos.A transmissão passiva de anticorpos contra antígenos eritrocitários, por exemplo, A, B ou D, pode interferir com alguns testes sorológicos para anticorpos de células vermelhas, como por exemplo, o teste direto de antiglobulina (DAT, teste de Coombs direto).

Agentes transmissíveis

Medidas padrão para evitar as infecções resultantes do uso de produtos medicinais preparados com plasma humano incluem a seleção dos doadores, análise individual das doações e dos pools de plasma para marcadores específicos de infecções e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/remoção de vírus. Apesar

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024
Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

disto, quando os produtos medicinais preparados com sangue ou plasma humano são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros patógenos.
As medidas tomadas são consideradas eficazes para os vírus envelopados tais como HIV, HBV e HCV.
As medidas tomadas podem ter valor limitado contra vírus não envelopados tais como HAV e 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 uma participação importante para a segurança viral.
Recomenda-se que a cada administração de Octagam, o nome e número de lote fiquem registrados no histórico do paciente para permitir a rastreabilidade do produto.

Lesão pulmonar aguda associada à transfusão (TRALI)

Houve reportes de edema pulmonar não cardiogênico (Lesão pulmonar aguda associada à transfusão (TRALI)) em pacientes tratados com IgIV, portanto, este efeito adverso não pode ser totalmente excluído para o Octagam apesar de nenhum caso ter sido observado para o Octagam até o momento. TRALI é caracterizada por dificuldade respiratória severa, edema pulmonar, hipoxemia, função do ventrículo esquerdo normal e febre, e em geral, ocorre entre 1 e 6 horas após a transfusão.

(Falsa) Velocidade de sedimentação de eritrócitos aumentada

Em pacientes que estão recebendo IgIV como tratamento, a velocidade de sedimentação de eritrócitos pode estar falsamente aumentada (origem não inflamatória).

Sobrecarga circulatória (volume)

A sobrecarga circulatória (volume) pode ocorrer quando o volume de IgIV infundida (ou qualquer outro produto derivado do sangue ou do plasma) e outras infusões simultâneas causam hipervolemia aguda e edema pulmonar agudo.

Reações no local da injeção

Reações no local da injeção foram identificadas, o que pode incluir extravasamento, prurido no local da infusão, e sintomas similares.

População pediátrica

Não existe recomendação especial ou precauções aplicáveis à população pediátrica.

5. Interações medicamentosas

A linha de infusão deve ser lavada antes e depois da administração do Octagam 5% com solução salina 0,9% ou solução de dextrose a 5% em água.

Vacinas com vírus vivos atenuados
A administração de imunoglobulina pode afetar por um período de pelo menos 6 semanas e até 3 meses, a eficácia das vacinas com vírus vivos atenuados tais como sarampo, rubéola, caxumba e varicela. Após a administração deste produto, deve passar um período de 3 meses antes da vacinação com vacinas de vírus vivos atenuados. No caso do sarampo, esta interferência pode persistir por até 1 ano. Portanto, os pacientes que recebem vacina contra sarampo devem ter o estado de anticorpos verificado.

Teste de glicose do sangue

Alguns tipos de sistemas de teste de glicose (por exemplo, os baseados nos métodos de glicose deshidrogenase pirroloquinolinequinona (GDH-PQQ) ou glicose-corante-oxidoreductase) interpretam falsamente a maltose (100mg/mL) contida no Octagam 5% como glicose. Isto pode resultar em leituras de glicose falsamente elevadas durante a infusão e por um período de 15 horas após o término da infusão e, consequentemente, na administração imprópria de insulina, resultando em hipoglicemia potencialmente fatal. Os verdadeiros casos de hipoglicemia podem também ficar sem tratamento se o estado hipoglicêmico for mascarado por leituras de glicose falsamente elevadas.

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá, Rio de Janeiro - RJ
CEP 22.775-024
Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

Assim, sempre que for administrado Octagam ou outros produtos parenterais contendo maltose, a medição da glicose no sangue deve ser realizada com um método específico para glicose.

Leia cuidadosamente a bula dos sistemas de teste de glicose, incluindo as tiras de teste, para determinar se o sistema é adequado para utilizar com produtos parenterais que contenham maltose. Em caso de dúvida, entre em contato com o fabricante do sistema para determinar se o mesmo é adequado para utilizar com produtos parenterais que contenham maltose.

População pediátrica

Não foram observadas interações específicas ou adicionais em pacientes pediátricos.

Fertilidade, gravidez e lactação

A segurança deste medicamento para uso na gravidez não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados. Por isso, recomenda-se a administração de Octagam 5% durante a gravidez e lactação humana com cautela. Tem-se verificado que as IgIV atravessam a placenta, de forma mais acentuada durante o terceiro trimestre. A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são esperados efeitos indesejáveis no curso da gravidez, assim como para fetos e neonatos.

Imunoglobulinas são excretadas no leite materno, podendo contribuir para a transferência de anticorpos protetores para o recém-nascido.

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

Capacidade de dirigir e operar máquinas

A capacidade de dirigir ou operar máquinas pode ficar afetada por algumas reações adversas associadas ao Octagam 5%. Pacientes que apresentarem reações adversas durante o tratamento devem esperar que estas desapareçam antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

6. Cuidados de armazenamento do medicamento

A embalagem original só deve ser aberta no momento da administração e não deve ser utilizada se estiver violada. O produto deve se encontrar em temperatura ambiente ou corporal antes da infusão.
Conservar a temperatura de 2°C a 25°C, protegido da luz. Não congelar.
A solução apresenta-se límpida. Não utilizar se houver turvação, depósito ou alteração na coloração.
Devido à possibilidade de contaminação bacteriana, qualquer quantidade remanescente deve ser descartada de acordo com os requisitos locais.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. Posologia e modo de usar

Posologia

A dose e o regime de dosagem dependem da indicação.
Na terapia de substituição a dosagem pode necessitar ser individualizada para cada paciente dependendo da resposta farmacocinética e clínica.

Os seguintes regimes de dosagem são fornecidos como diretriz:

Terapia de substituição na síndrome de imunodeficiência primária
• O regime de dosagem deve obter um nível passante de IgG (medido antes da próxima infusão) de pelo menos 5 - 6 g/l. Três a seis meses são exigidos após o início da terapia para ocorrer o equilíbrio. A dose inicial recomendada é 0,4 - 0,8 g/kg, administrada uma vez, seguida de pelo menos 0,2 g/kg a cada três a quatro semanas.
• A dose exigida para obter um nível passante de 5 - 6 g/l é da ordem de 0,2 - 0,8 g/kg/mês.

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22.775-024
Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

• O intervalo de dosagem depois de atingir o estado de equilíbrio varia de 3 a 4 semanas.
• Níveis passantes devem ser medidos e avaliados em conjunto com a incidência da infecção. Para reduzir a taxa de infecção, pode ser necessário aumentar a dosagem para atingir níveis passantes superiores.

Hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com leucemia linfocítica crônica, nos quais a terapia profilática com antibióticos foi ineficaz; hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com mieloma múltiplo em fase de platô que não responderam à imunização pneumocócica; pacientes com SIDA congênita com infecções bacterianas recorrentes.
• A dose recomendada é 0,2 – 0,4 g/kg a cada três ou quatro semanas.

Hipogamaglobulinemia em pacientes após transplante de medula óssea alogênico (TMO)
• A dose recomendada é 0,2 – 0,4 g/kg a cada três ou quatro semanas. Os níveis passantes devem ser mantidos acima de 5g/l.

Púrpura Trombocitopênica Idiopática
Há duas alternativas de regime de dosagem:
• 0,8 – 1 g/kg no dia um, que pode ser repetido uma vez dentro de 3 dias.
• 0,4 g/kg diariamente durante dois a cinco dias.
O tratamento pode se repetido se ocorrer relapso.

Síndrome de Guillain-Barré
• 0,4 g/kg/dia por 5 dias
Doença de Kawasaki
• 1,6 – 2 g/kg devem ser administrados em doses divididas durante dois a cinco dias ou 2 g/kg como dose única. Os pacientes devem receber tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico.
As sugestões de dosagem estão resumidas na tabela a seguir:

Indicação	Dose	Frequência da administração
Terapia de substituição em síndromes de imunodeficiência primária	-Dose inicial: 0,4 – 0,8 g/kg -Depois: 0,2 – 0,8 g/kg	A cada 3 - 4 semanas para obter o nível de passagem de IgG de pelo menos 5-6 g/l
Terapia de substituição em imunodeficiência secundária	0,2 – 0,4 g/kg	A cada 3 - 4 semanas para obter o nível de passagem de IgG de pelo menos 5-6 g/l
AIDS congênita	0,2 – 0,4 g/kg	A cada 3 - 4 semanas
Hipogamaglobulinemia (<4g/l) em pacientes após o transplante de medula óssea alogênico	0,2 – 0,4 g/kg	A cada 3 - 4 semanas para obter o nível de passagem de IgG de pelo menos 5g/l

Indicação	Dose	Frequência da administração
Imunomodulação: Púrpura Trombocitopênica Idiopática	0,8 – 1,0 g/kg ou	No dia 1, repetida possivelmente uma vez em 3 dias
	0,4 g/kg/dia	Por 2-5 dias
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/dia	Por 5 dias
Síndrome de Kawasaki	1,6 – 2,0 g/kg ou 2,0 g/kg	Em várias doses de 2 - 5 dias junto com ácido acetilsalícico Em uma dose junto com ácido acetilsalícico

População pediátrica
A posologia em crianças e adolescentes (0-18 anos) não é diferente da posologia para adultos, já que a dose em cada indicação é dada pelo peso corporal e ajustada ao desfecho clínico das condições mencionadas acima.

Método de administração para uso intravenoso.

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22775-024
Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

Octagam deve ser administrado por via intravenosa em uma velocidade inicial de 1 mL/kg/hora por 30 minutos. Caso seja bem tolerada, a velocidade da administração poderá ser aumentada gradualmente até no máximo 5 mL/kg/hora.
Não é necessária a filtração do Octagam.

8. Reações adversas:

Sumário do perfil de segurança
Ocasionalmente ocorrem reações do tipo alérgico e de hipersensibilidade, dor de cabeça, tontura, calafrios, dor nas costas, dor no peito, febre, vômito, reações cutâneas, artralgia, pressão sanguínea baixa e náusea. As reações às imunoglobulinas intravenosas podem estar relacionadas à dose e à velocidade da infusão.
Muito raramente as imunoglobulinas humanas normais podem causar queda repentina na pressão sanguínea e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando o paciente não mostrou hipersensibilidade à administração anterior.
Foram observados casos de meningite asséptica reversível e raros casos de reações cutâneas transitórias com a imunoglobulina humana normal. Reações hemolíticas reversíveis foram observadas em pacientes, especialmente os que pertencem aos grupos sanguíneos A, B e AB. Raramente pode-se desenvolver anemia hemolítica com necessidade de transfusão após um tratamento com alta dose de IgIV Foram observados casos de aumento do nível sérico de creatinina e/ ou falência renal aguda.
Muito raramente: reações tromboembólicas, como infarto do miocárdio, derrame, embolia pulmonar e trombose venosa profunda.
Quando produtos medicinais preparados com sangue humano ou plasma são administrados, a possibilidade de se transmitir agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus emergentes e outros patógenos.
As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção:

• Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)
• Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)
• Reação incomum (ocorre entre 0,01% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento)
• Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento)
• Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento)
• Não conhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis)

A tabela abaixo representa as reações adversas de acordo com o sistema de classificação de órgãos MedDRA. As frequências apresentadas na tabela foram obtidas em estudos clínicos conduzidos com o Octagam (comuns e incomuns) e de estudos pós-comercialização com Octagam (muito raros).
Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Classificação MedDRA 8.1	**Comum >1% - <10%**	**Incomum >0,1% - <1%**	**Muito raro < 0,01%**
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático			Leucopenia; Anemia hemolítica
Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade		Choque anafilático; Reação anafilática; Reação anafilactóide; Edema angioneurótico; Edema facial
Distúrbios psiquiátricos			Agitação
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça		Acidente vascular cerebral; Meningite asséptica; Enxaqueca; Tontura; Parestesia
Distúrbios cardíacos			Enfarte do miocárdio; Taquicardia; Palpitações; Cianose

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

Distúrbios vasculares			Trombose; Falência circulatória periférica; Hipotensão; Hipertensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			Falência respiratória; Embolia pulmonar; Edema pulmonar; Broncospasmo; Dispnéia; Tosse
Distúrbios gastrointestinais	Náusea		Vômito; Diarréia; Dor abdominal
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo		Eczema;	Urticária; Erupção cutânea; Erupção cutânea eritematosa; Dermatite; Prurido; Alopecia
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo		Dor nas costas	Artralgia; Mialgia
Distúrbios renais e urinários			Falência renal aguda
Distúrbios em geral e condições do local de administração	Febre; Fadiga; Reação no local da injeção	Calafrios; Dor no peito	Rubor quente; Vermelhidão; Hiperidrose; Mal estar
Investigações			Aumento das enzimas hepáticas; Resultado falso-positivo nos testes de glicemia

População pediátrica

A maior parte das reações adversas dos estudos clínicos com Octagam 5% observadas em crianças foram classificadas como leves, sendo muitas delas resolvidas com medidas simples, como redução da velocidade de infusão ou descontinuação temporária da infusão. Quanto ao tipo de reação, todas foram reconhecidas para preparações de IgIV. A reação adversa mais frequente observada na população pediátrica foi dor de cabeça.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

9. Superdose

A superdose pode resultar em sobrecarga de fluidos e hiperviscosidade, especialmente em pacientes de risco, incluindo pacientes idosos ou pacientes com problemas renais.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS 1.3971.0001

Uso restrito a Hospitais
Venda proibida ao comércio

Farmacêutico responsável: Pablo Fecher dos Santos – CRF/RJ 11.160

Importado por:
Octapharma Brasil Ltda

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

Av Ayrton Senna 1850 / 118
Barra da Tijuca
Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 02.552.927/0001-60
SAC: ++55 21 2430 3183

Fabricado por:
Octapharma Pharmazeutika
Produktionsges m.b.H.
Oberlaaer Strasse 235, A -1100 Viena
Áustria

ou

Octapharma S.A
70-72 rue du Marechal Foch
BP 33
67381 Lingolsheim - França

ou

Octapharma AB
Lars Forssells Gata 23, Stockholm
11275 Estocolmo, Suécia

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14 de outubro de 2022

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
09/12/2014	1101639/14-6	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					Inclusão inicial	VP/VPS	20 ml (1g), 50 ml (2,5g), 100 ml (5g) ou 200 ml (10g).
		10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	14/07/2014	0563606/14-0	Inclusão de nova indicação terapêutica	27/06/2016		VP/VPS	20 ml (1g), 50 ml (2,5g), 100 ml (5g) ou 200 ml (10g).
01/11/2017	2167013/17-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12				01/11/2017	Inclusão nova indicação	VP/VPS	20 ml (2g), 50 ml (5g), 100 ml (10g) ou 200 ml (20g).
14/10/2022	4823192/22-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/05/2022	2665428/22-9	70798 - AFE - ALTERAÇÃO – Medicamentos e/ou insumos farmacêuticos – endereço matriz	30/05/2022	Responsável técnico; Informações do SAC; Endereço; Posicionamento GTIN; Alteração da frase do VIGIMED item 8.	VP/VPS	20 ml (2g), 50 ml (5g), 100 ml (10g) ou 200 ml (20g).
19/10/2022		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/05/2022	2665428/22-9	70798 - AFE - ALTERAÇÃO – Medicamentos e/ou insumos farmacêuticos – endereço matriz	30/05/2022	Alteração da frase do VIGIMED item 8 na bula do Octagam 10%	VPS	20 ml (2g), 50 ml (5g), 100 ml (10g) ou 200 ml (20g).

octapharma
For the safe and optimal use of human proteins

OCTAGAM 10%
imunoglobulina humana

Octapharma Brasil Ltda.
Solução injetável
100mg/ml

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
OCTAGAM 10%
imunoglobulina humana

APRESENTAÇÕES
Imunoglobulina humana normal 100mg/ml, em solução injetável para administração intravenosa.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA
O produto é apresentado em frascos-ampola de 20 ml (2g), 50 ml (5g), 100 ml (10g) ou 200 ml (20g).

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada 1,0 mL de solução contém:
Imunoglobulina humana normal* 100 mg
*Correspondente ao total de proteínas, das quais ao menos 95% é imunoglobulina G

Distribuição de subclasses de IgG:
IgG1 - 60%
IgG2 - 32%
IgG3 - 7%
IgG4 - 1%

Máximo teor de IgA: 400 microgramas/mL

Cada frasco de 20 mL contém 2 g de imunoglobulina humana normal.
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.

Excipientes: maltose; água para injeção.

O preparado líquido é transparente a levemente opalescente e incolor a levemente amarelo. O pH do preparado líquido é 4,5-5,0, a osmolalidade é ≥ 240 mosmol/kg.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. Indicações

Terapia de substituição em adultos, crianças e adolescentes (0-18 anos) em:
• Síndromes de imunodeficiência primária com produção de anticorpos comprometida.
• Hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com leucemia linfática crônica, nos quais a profilaxia com antibióticos foi ineficaz.
• Hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com mieloma múltiplo em fase de platô que não responderam à imunização pneumocócica.
• Hipogamaglobulinemia em pacientes após transplante de medula óssea alogênico (TMO).
• SIDA congênita com infecções bacterianas recorrentes.

Imunomodulação em adultos, crianças e adolescentes (0-18 anos) em:
• Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI) em pacientes com alto risco de hemorragia ou antes de cirurgia para corrigir a contagem de plaquetas
• Doença de Kawasaki
• Síndrome de Guillain-Barré

2. Características Farmacológicas

2.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: soros imunes e imunoglobulinas: imunoglobulinas, humana normal, para administração intravascular

Octapharma Brasil Ltda.
Av. Jose Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024
Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

Código ATC: J06B A02

As imunoglobulinas humanas normais contêm principalmente imunoglobulina G (IgG) com um amplo espectro de anticorpos contra agentes infecciosos.

A imunoglobulina humana normal contém os anticorpos IgG presentes na população normal.
É preparada com pool de plasma contendo pelo menos 1000 doações. Tem uma distribuição de subclasses de imunoglobulina G bastante proporcional ao plasma humano nativo. Doses adequadas deste produto medicinal podem restaurar o nível anormalmente baixo de Imunoglobulina G para a faixa normal.
Com exceção das terapias de reposição, o mecanismo de ação não foi totalmente elucidado, mas inclui efeitos imunomoduladores.

Estudos clínicos

Em um estudo prospectivo, aberto, multicêntrico de fase III, a eficácia e segurança do Octagam 10% (100 mg/mL) foi estudada em pacientes que sofrem de púrpura trombocitopênica idiopática (imune) (PTI). O Octagam 10% (100 mg/mL) foi infundido por dois dias consecutivos a uma dose de 1g/kg/dia e os pacientes foram observados por um período de 21 dias, com visita de acompanhamento no 63º dia após a infusão. Os parâmetos hematológicos foram analisados nos dias 2 a 7, 14 e 21.
Um total de 31 sujeitos foram incluídos na análise; 15 sujeitos com PTI crônica, 15 sujeitos diagnosticados recentemente, e 1 sujeito que foi incorretamente recrutado ao estudo (não tinha PTI) e foi excluído das análises de eficácia.
No total, 25 sujeitos (83%) mostraram resposta clínica. A taxa de resposta clínica observada na coorte dos sujeitos diagnosticados recentemente (93%) foi maior do que na coorte dos sujeitos com PTI crônica (73%). Nos sujeitos que obtiveram resposta, o tempo médio para a resposta plaquetária foi de 2 dias, com uma variação de 1 a 5 dias.
Em 24 sujeitos (77%), o Octagam 10% (100 mg/mL) foi administrado com a maior velocidade de infusão permitida de 0,06 mL/kg/min. Após uma reformulação no protocolo, a administração do produto em 2 pacientes da presente análise foi feita a uma velocidade de 0,08 mL/kg/min, sem nenhum evento em ambos os casos. Na continuação desse estudo em andamento, 22 sujeitos foram tratados com a maior velocidade de infusão permitida de 0,12 mL/kg/min.
Em 9 de 62 infusões (14,5%) foram observados eventos adversos relacionados com a infusão. O evento adverso mais comum associado ao produto foi dor de cabeça, seguido por taquicardia e febre. Nenhum caso de hemólise relacionada ao produto foi identificado. Não foram administrados medicamentos antes do tratamento para aliviar quaisquer sintomas de intolerância relacionados à infusão.

População pediátrica

Nenhum estudo específico foi realizado com o Octagam 10% na população pediátrica.
Entretanto, um estudo prospectivo aberto de fase III foi realizado com Octagam 5% em 17 crianças/ adolescentes (idade média de 14,0 anos, na faixa de 10,5 a 16,8) que sofrem de síndromes de imunodeficiência primária. Os pacientes foram tratados por um período de 6 meses. A eficácia clínica foi satisfatória, considerando-se que o número de dias com infecções ou febre e o número de dias fora da escola foram baixos e a gravidade das infecções comparáveis com as observadas na população normal. Não foi observada nenhuma infecção grave que levasse a hospitalização. O número de episódios infecciosos foi notavelmente mais baixo quando os níveis de IgG no plasma foram mantidos em torno de 6g/L ao invés de 4g/L.

2.2. Propriedades Farmacocinéticas

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

A imunoglobulina humana normal tem uma meia vida média que varia entre 26 e 41 dias, conforme avaliado em pacientes imunodeficientes. Esta meia vida pode variar de paciente para paciente, especialmente na imunodeficiência primária.
Os IgG e IgG-complexos são quebrados em células do sistema reticuloendotelial.

População pediátrica

Nenhum estudo específico foi realizado com o Octagam 10% na população pediátrica.
Entretanto, um estudo prospectivo aberto de fase III foi realizado com Octagam 5% em 17 crianças/ adolescentes (idade média de 14,0 anos, na faixa de 10,5 a 16,8) que sofrem de síndromes de imunodeficiência primária. Os pacientes foram tratados por um período de 6 meses.

Octapharma Brasil Ltda.
Av. Jose Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024
Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

Durante o tratamento, a Cmáx no estado de equilíbrio foi 11,1 ± 1,9 g/L; a média dos níveis passantes foi de 6,2 ± 1,8 g/L. A meia vida terminal de IgG total foi 36 ± 11 dias, com uma média de 34 dias. O volume de distribuição de IgG total foi 3,7 ± 1,4 L e a depuração total foi 0,07 ± 0,02 L/ dia.

Dados de segurança pré-clínicos

Imunoglobulinas são constituintes normais do corpo humano. Estudos de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, e toxicidade a reprodução em animais são impraticáveis devido à indução e interferência do desenvolvimento de anticorpos contra proteínas heterólogas. Uma vez que a experiência clínica não fornece nenhuma evidência para o potencial carcinogênico ou mutagênico de imunoglobulinas, não foram realizados estudos experimentais em espécies heterólogas

3. Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes do Octagam 10%.
Hipersensibilidade a imunoglobulinas humanas, especialmente os pacientes com anticorpos contra IgA.

4. Advertências e Precauções

Este medicamento contém 90mg de maltose por mL como excipiente. A interferência da maltose no teor de glicose sérico pode resultar em uma falsa leitura de glicose elevada e, consequentemente, na inapropriada administração de insulina, resultando em hipoglicemia potencialmente fatal. Além de casos de hipoglicemia verdadeiros poderem não ser tratados se o estado de hipoglicemia for mascarado pela falsa leitura de glicose elevada.
Algumas reações adversas ao medicamento podem estar relacionadas à velocidade de infusão. A velocidade de infusão recomendada deve ser rigorosamente seguida. Os pacientes devem ser monitorados e observados cuidadosamente quanto à ocorrência de qualquer sintoma durante o período de administração.

Algumas reações adversas podem ocorrer mais frequentemente:
- No caso de velocidade de infusão elevada;
- Em pacientes que estejam recebendo a imunoglobulina humana normal pela primeira vez ou, em casos raros, quando há troca da marca de imunoglobulina humana normal ou houve um intervalo prolongado desde a última infusão.

Complicações potenciais podem muitas vezes ser evitadas quando se assegura que:
- Os pacientes não são sensíveis à imunoglobulina humana normal ao iniciar a infusão lentamente (0,01 a 0,02 mL/Kg de peso corporal/ minuto);
- Os pacientes sejam cuidadosamente monitorados para qualquer sintoma durante todo o período de infusão. Em particular, os pacientes que iniciam o tratamento com imunoglobulina humana normal, os pacientes que trocaram a marca do produto de uma IgIV alternativa para Octagam 10% (100 mg/mL) e os pacientes cujo intervalo desde o último tratamento for prolongado devem ser monitorados durante a primeira infusão e por uma hora após a primeira infusão para a detecção de sinais de reações adversas em potencial. Todos os outros pacientes devem ser monitorados por, pelo menos, 20 minutos após a administração.

No caso de reação adversa, a velocidade de infusão deve ser reduzida ou a infusão deve ser interrompida. O tratamento exigido depende da natureza e gravidade das reações adversas.
No caso de choque, o tratamento médico padrão para choque deve ser implementado.

Em todos os pacientes, a administração de IgIV exige:
• Hidratação adequada antes da infusão de IgIV;
• Monitorar a produção de urina;
• Monitorar os níveis de creatinina no soro;
• Evitar o uso concomitante de diuréticos de alça.

Este medicamento contém menos que 0,03 mmol (ou 0,69 mg) de sódio por mL. Deve-se levar em consideração para pacientes com dieta de sódio controlada.

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade verdadeira são raras. Elas podem ocorrer em pacientes com anticorpos anti-IgA. IgIV não são indicadas a pacientes com deficiência seletiva de IgA quando esta representa a única anormalidade de interesse.
Raramente a imunoglobulina humana pode induzir a uma queda da pressão sanguínea com reação anafilática,

Octapharma Brasil Ltda.
Av. Jose Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024
Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

mesmo em pacientes que tenham tolerado tratamentos prévios com imunoglobulina humana normal.

Tromboembolismo

Existem evidências clínicas de uma associação entre a administração de IgIV e eventos tromboembólicos, tais como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (inclusive derrame), 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 pacientes de risco. Deve-se tomar especial cuidado na prescrição e perfusão de IgIV em pacientes com excesso de peso e em pacientes com fatores de risco para eventos trombóticos (tais como idade avançada, hipertensão, diabetes Mellitus e histórico de doença vascular ou episódios trombóticos, trombofilia adquirida ou congênita, pacientes em períodos prolongados de imobilização, pacientes hipovolêmicos graves, pacientes com patologias que aumentem a viscosidade sanguínea).
A velocidade de infusão e dose de IgIV devem ser as mínimas praticadas em pacientes de risco para reações adversas tromboembólicas.

Insuficiência renal aguda

Foram identificados casos de insuficiência renal aguda em doentes que receberam tratamento com IgIV. Na maioria dos casos, foram identificados fatores de risco tais como, insuficiência renal pré-existente, diabetes Mellitus, hipovolemia, 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 associadas à utilização de muitas das imunoglobulinas registradas, os produtos que contêm diversos excipientes tais como sacarose, glicose e maltose, aqueles que contêm sacarose como estabilizante representam uma percentagem desproporcional do número total. Em pacientes de risco deve ser considerada a utilização de imunoglobulinas que não contenham estes excipientes. Octagam 10% (100 mg/mL) contém maltose.
Nos pacientes em risco de falência renal, as imunoglobulinas devem ser administradas na dose e velocidade de infusão mínimas praticáveis.

Síndrome da meningite asséptica (SMA)

A ocorrência da síndrome da meningite asséptica tem sido reportada em associação ao tratamento com IgIV. A descontinuação do tratamento com IgIV tem resultado na remissão da SMA em alguns dias sem sequelas. A síndrome geralmente tem início dentro de algumas horas até 2 dias após o tratamento com IgIV. Os estudos do líquido cefalorraquidiano são frequentemente positivos com pleocitose até vários milhares de células por mm3, predominantemente da série granulocítica, e dos elevados níveis de proteínas até várias centenas de mg/dL.
A SMA pode ocorrer mais frequentemente quando associada com doses elevadas (2g/kg) do tratamento com IgIV.

Anemia hemolítica

Os medicamentos de IgIV podem conter anticorpos de grupo sanguíneo passíveis de atuar como hemolisinas, levando ao revestimento in vivo dos eritrócitos com imunoglobulina, o que irá provocar uma reação positiva de antiglobulina direta (teste de Coombs) e, raramente, de hemólise. Após o tratamento com IgIV é possível desenvolver anemia hemolítica, devido ao aumento do sequestro de eritrócitos. Os pacientes receptores de IgIV devem ser monitorados relativamente a sinais e sintomas clínicos de hemólise.

Interferência com teste sorológico
Após a injeção de imunoglobulina, o aumento transitório de diversos anticorpos transferidos passivamente no sangue dos pacientes pode levar a resultados positivos falsos nos testes sorológicos.
A transmissão passiva de anticorpos contra antígenos eritrocitários, por exemplo, A, B ou D, pode interferir com alguns testes sorológicos para anticorpos de células vermelhas, como por exemplo o teste direto de antiglobulina (DAT, teste de Coombs direto).

Agentes transmissíveis

Medidas padrão para evitar as infecções resultantes do uso de produtos medicinais preparados com plasma humano incluem a seleção dos doadores, análise individual das doações e dos pools de plasma para marcadores específicos de infecções e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/remoção de vírus. Apesar disto, quando os produtos medicinais preparados com sangue ou plasma humano são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída.
Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros patógenos.
As medidas tomadas são consideradas eficazes para os vírus envelopados tais como HIV, HBV e HCV.
As medidas tomadas podem ter valor limitado contra vírus não envelopados tais como HAV e parvovírus B19.

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Atoc), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

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 uma participação importante para a segurança viral.
Recomenda-se que em cada administração de Octagam, o nome e número de lote fiquem registrados no histórico do paciente para permitir a rastreabilidade do produto.

Lesão pulmonar aguda associada à transfusão (TRALI)

Houve reportes de edema pulmonar não cardiogênico (Lesão pulmonar aguda associada à transfusão (TRALI)) em pacientes tratados com IgIV, portanto, este efeito adverso não pode ser totalmente excluído para o Octagam apesar de nenhum caso ter sido observado para o Octagam até o momento. TRALI é caracterizada por dificuldade respiratória severa, edema pulmonar, hipoxemia, função do ventrículo esquerdo normal e febre, e em geral, ocorre entre 1 e 6 horas após a transfusão.

(Falsa) Velocidade de sedimentação de eritrócitos aumentada

Em pacientes que estão recebendo IgIV como tratamento, a velocidade de sedimentação de eritrócitos pode estar falsamente aumentada (origem não inflamatória).

Sobrecarga circulatória (volume)

A sobrecarga circulatória (volume) pode ocorrer quando o volume de IgIV infundida (ou qualquer outro produto derivado do sangue ou do plasma) e outras infusões simultâneas causam hipervolemia aguda e edema pulmonar agudo.

Reações no local da injeção

Reações no local da injeção foram identificadas, o que pode incluir extravasamento, prurido no local da infusão, e sintomas similares.

População pediátrica

Não existe recomendação especial ou precauções aplicáveis à população pediátrica.

5. Interações medicamentosas

A linha de infusão deve ser lavada antes e depois da administração do Octagam 10% com solução salina 0,9% ou solução de glicose a 5%.

Vacinas com vírus vivos atenuados

A administração de imunoglobulina pode afetar por um período de pelo menos 6 semanas e até 3 meses, a eficácia das vacinas com vírus vivos atenuados tais como sarampo, rubéola, caxumba e varicela. Após a administração deste produto, deve passar um período de 3 meses antes da vacinação com vacinas de vírus vivos atenuados. No caso do sarampo, esta interferência pode persistir por até 1 ano. Portanto, os pacientes que recebem vacina contra sarampo devem ter o título de anticorpos verificado.

Teste de glicose do sangue

Alguns tipos de sistemas de teste de glicose (por exemplo, os baseados nos métodos de glicose deshidrogenase pirroloquinolinequinona (GDH-PQQ) ou glicose-coranteoxidoreductase) interpretam falsamente a maltose (90mg/mL) contida no Octagam 10% como glicose. Isto pode resultar em leituras de glicose falsamente elevadas durante a infusão e por um período de 15 horas após o término da infusão e, consequentemente, na administração imprópria de insulina, resultando em hipoglicemia potencialmente fatal. Os verdadeiros casos de hipoglicemia podem também ficar sem tratamento se o estado hipoglicêmico for mascarado por leituras de glicose falsamente elevadas. Assim, sempre que for administrado Octagam ou outros produtos parenterais contendo maltose, a medição da glicose no sangue deve ser realizada com um método específico para glicose.

Leia cuidadosamente a bula dos sistemas de teste de glicose, incluindo as tiras de teste, para determinar se o sistema é adequado para utilizar com produtos parenterais que contenham maltose. Em caso de dúvida, entre em contato com o fabricante do sistema para determinar se o mesmo é adequado para utilizar com produtos parenterais que contenham maltose.

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Vargem Pequena Rio de Janeiro - RJ
CEP 22.775-024
Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

População pediátrica

Não foram observadas interações específicas ou adicionais em pacientes pediátricos.

Fertilidade, gravidez e lactação

A segurança deste medicamento para uso na gravidez não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados. Por isso, recomenda-se a administração de Octagam durante a gravidez e lactação humana com cautela. Tem-se verificado que as IgIV atravessam a placenta, de forma mais acentuada durante o terceiro trimestre. A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são esperados efeitos indesejáveis no curso da gravidez, ou em fetos e neonatos.

Imunoglobulinas são excretadas no leite materno, podendo contribuir para a proteção do neonato contra patógenos que possuem uma porta de entrada da mucosa.
A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são esperados efeitos nocivos na fertilidade.

Capacidade de dirigir e operar máquinas

A capacidade de dirigir ou operar máquinas pode ficar afetada por algumas reações adversas associadas ao Octagam 10% (100 mg/mL). Pacientes que apresentarem reações adversas durante o tratamento devem esperar que estas desapareçam antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

6. Cuidados de armazenamento do medicamento

A embalagem original só deve ser aberta no momento da administração e não deve ser utilizada se estiver violada. O produto deve se encontrar à temperatura ambiente ou corporal antes da infusão.
Conservar a temperatura de 2°C a 8°C, protegido da luz. Não congelar.
A solução apresenta-se límpida. Não utilizar se houver turvação, depósito ou alteração na coloração.
Devido à possibilidade de contaminação bacteriana, qualquer quantidade remanescente deve ser descartada de acordo com os requisitos locais.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. Posologia e modo de usar

A terapia de substituição deve ser iniciada e monitorada por um médico com experiência no tratamento de imunodeficiência.

Posologia

A dose e o regime de dosagem dependem da indicação.
Na terapia de substituição a dosagem pode necessitar ser individualizada para cada paciente dependendo da resposta farmacocinética e clínica.
Os seguintes regimes de dosagem são fornecidos como diretriz:

Terapia de substituição na síndrome de imunodeficiência primária:
• O regime de dosagem deve obter um nível passante de IgG (medido antes da próxima infusão) de pelo menos 5 - 6 g/L. Três a seis meses são exigidos após o início da terapia para ocorrer o equilíbrio. A dose inicial recomendada é 0,4 - 0,8 g/kg, seguida de pelo menos 0,2 g/kg a cada três semanas a quatro semanas.
• A dose exigida para obter um nível passante de 5 - 6 g/L é da ordem de 0,2 - 0,8 g/kg/mês.
• O intervalo de dosagem depois de atingir o estado de equilíbrio varia de 3 a 4 semanas.
• Níveis passantes devem ser medidos e avaliados em conjunto com a incidência da infecção. Para reduzir a taxa de infecção, pode ser necessário aumentar a dosagem para atingir níveis passantes superiores.
Hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com leucemia linfocítica crônica, nos quais a terapia profilática com antibióticos foi ineficaz; hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com mieloma múltiplo em fase de platô que não responderam à imunização pneumocócica; pacientes com SIDA congênita com infecções bacterianas recorrentes:
• A dose recomendada é 0,2 – 0,4 g/kg a cada três ou quatro semanas.
Hipogamaglobulinemia em pacientes após transplante de medula óssea alogênico (TMO):
• A dose recomendada é 0,2 – 0,4 g/kg a cada três ou quatro semanas. Os níveis passantes devem ser mantidos

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (Atoc), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Recreio dos Bandeirantes - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024
Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

acima de 5g/L.

Púrpura Trombocitopênica Idiopática:
Há duas alternativas de regime de dosagem:
• 0,8 – 1 g/kg no dia um, que pode ser repetido uma vez dentro de 3 dias.
• 0,4 g/kg diariamente durante dois a cinco dias.
• O tratamento pode se repetido se ocorrer relapso.

Síndrome de Guillain-Barré
• 0,4 g/kg/dia por 5 dias

Doença de Kawasaki:
• 1,6 – 2 g/kg devem ser administrados em doses divididas durante dois a cinco dias ou 2 g/kg como dose única. Os pacientes devem receber tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico.

As sugestões de dosagem estão resumidas na tabela a seguir:

Indicação	Dose	Frequência da administração
Terapia de substituição em síndromes de imunodeficiência primária	Dose inicial: 0,4 – 0,8 g/kg Depois: 0,2 – 0,8 g/kg	A cada 3 - 4 semanas para obter o nível de passagem de IgG de pelo menos 5-6 g/l
Terapia de substituição em imunodeficiência secundária	0,2 – 0,4 g/kg	A cada 3 - 4 semanas para obter o nível de passagem de IgG de pelo menos 5-6 g/l
AIDS congênita	0,2 – 0,4 g/kg	A cada 3 - 4 semanas
Hipogamaglobulinemia (<4g/l) em pacientes após o transplante de medula óssea alogênico	0,2 – 0,4 g/kg	A cada 3 - 4 semanas para obter o nível de passagem de IgG de pelo menos 5g/l
Indicação	Dose	Frequência da administração
Imunomodulação: Púrpura Trombocitopênica Idiopática	0,8 – 1,0 g/kg ou 0,4 g/kg/dia	No dia 1, repetida possivelmente uma vez em 3 dias Por 2-5 dias
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/dia	Por 5 dias
Síndrome de Kawasaki	1,6 – 2,0 g/kg ou 2,0 g/kg	Em várias doses de 2 - 5 dias junto com ácido acetilsalicílico Em uma dose junto com ácido acetilsalicílico

População pediátrica

A posologia em crianças e adolescentes (0-18 anos) não é diferente da posologia para adultos, já que a dose para cada indicação é dada pelo peso corporal e ajustada ao desfecho clínico das condições mencionadas acima.

Método de administração

A imunoglobulina humana normal deve ser administrada por via intravenosa em uma velocidade inicial de 0,01 mL/kg de peso corporal/minuto por 30 minutos. Caso seja bem tolerada, a velocidade da administração poderá ser aumentada gradualmente até no máximo 0,12 mL/kg de peso corporal/minuto.

8. Reações adversas:
Sumário do perfil de segurança

Ocasionalmente ocorrem reações do tipo alérgico e de hipersensibilidade, dor de cabeça, tontura, calafrios, dor nas costas, dor no peito, febre, vômito, reações cutâneas, artralgia, pressão sanguínea baixa e náusea. As reações às imunoglobulinas intravenosas podem estar relacionadas à dose e à velocidade da infusão.

Octapharma Brasil Ltda.
Av. Jose Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024
Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

Muito raramente o Octagam pode causar queda repentina na pressão sanguínea e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando o paciente não mostrou hipersensibilidade à administração anterior.
Foram observados casos de meningite asséptica reversível e raros casos de reações cutâneas transitórias com a imunoglobulina humana normal. Reações hemolíticas reversíveis foram observadas em pacientes, especialmente os que pertencem aos grupos sanguíneos A, B e AB. Raramente pode-se desenvolver anemia hemolítica com necessidade de transfusão após um tratamento com alta dose de IgIV Foram observados casos de aumento do nível sérico de creatinina e/ ou falência renal aguda.
Muito raramente: reações tromboembólicas, como infarto do miocárdio, derrame, embolia pulmonar e trombose venosa profunda.
Quando produtos medicinais preparados com sangue humano ou plasma são administrados, a possibilidade de se transmitir agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus emergentes ou desconhecidos e outros patógenos.

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção:
• Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)
• Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)
• Reação incomum (ocorre entre 0,01% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento)
• Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento)
• Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento)
• Não conhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis)

As frequências apresentadas na tabela foram obtidas em estudos clínicos conduzidos com o Octagam (comuns e incomuns) e de estudos pós-comercialização com Octagam (muito raros). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Classificação MedDRA 8.1	**Comum >1% - <10%**	**Incomum >0,1% - <1%**	**Muito raro < 0,01%**
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático			Leucopenia; Anemia hemolítica
Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade		Choque anafilático; Reação anafilática; Reação anafilactóide; Edema angioneurótico; Edema facial
Distúrbios psiquiátricos			Agitação
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça		Acidente vascular cerebral; Meningite asséptica; Enxaqueca; Tontura; Parestesia
Distúrbios cardíacos			Enfarte do miocárdio; Taquicardia; Palpitações; Cianose
Distúrbios vasculares			Trombose; Falência circulatória periférica; Hipotensão; Hipertensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			Falência respiratória; Embolia pulmonar; Edema pulmonar; Broncospasmo; Dispnéia; Tosse
Distúrbios gastrointestinais	Náusea		Vômito; Diarréia; Dor abdominal

Octapharma Brasil Ltda.
Av. Jose Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024
Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo		Eczema;	Urticária; Erupção cutânea; Erupção cutânea eritematosa; Dermatite; Prurido; Alopecia
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo		Dor nas costas	Artralgia; Mialgia
Distúrbios renais e urinários			Falência renal aguda
Distúrbios em geral e condições do local de administração	Febre; Fadiga; Reação no local da injeção	Calafrios; Dor no peito	Rubor quente; Vermelhidão; Hiperidrose; Mal estar
Investigações			Aumento das enzimas hepáticas; Resultado falso-positivo nos testes de glicemia

População pediátrica

A maior parte das reações adversas dos estudos clínicos com Octagam observadas em crianças foram classificadas como leves, sendo muitas delas resolvidas com medidas simples, como redução da velocidade de infusão ou descontinuação temporária da infusão. Quanto ao tipo de reação, todas foram reconhecidas para preparações de IgIV.
A reação adversa mais frequente observada na população pediátrica foi dor de cabeça.

Reporte de suspeitas de reações adversas
O reporte de suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante. Isto permite o monitoramento contínuo do risco/benefício do produto.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

9. Superdose

A superdose pode resultar em sobrecarga de fluidos e hiperviscosidade, especialmente em pacientes de risco, incluindo pacientes idosos ou pacientes com problemas cardíacos ou renais.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS 1.3971.0001

Uso restrito a Hospitais
Venda proibida ao comércio

Farmacêutico responsável: Pablo Fecher dos Santos - CRF-RJ 11.160

Importado por:
Octapharma Brasil Ltda
Av José Wilker (Ator), 605
Bloco 1A - Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 02.552.927/0001-60
SAC: 0800 941 8090
sac@octapharma.com

Fabricado por:
Octapharma Pharmazeutika
Produktionsges m.b.H.
Oberlaaer Strasse 235, A -1100 Viena

Octapharma Brasil Ltda.
Av. Jose Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024
Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

Áustria

ou

Octapharma S.A
70-72 rue du Marechal Foch
BP 33
67381 Lingolsheim – França

Ou

Octapharma AB
Lars Forssells Gata 23, Stockholm
11275 Estocolmo, Suécia

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14 de outubro de 2022

Octapharma Brasil Ltda.
Av. Jose Wilker (Ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
09/12/2014	1101639/14-6	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					Inclusão inicial	VP/VPS	20 ml (1g), 50 ml (2,5g), 100 ml (5g) ou 200 ml (10g).
		10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	14/07/2014	0563606/14-0	Inclusão de nova indicação terapêutica	27/06/2016		VP/VPS	20 ml (1g), 50 ml (2,5g), 100 ml (5g) ou 200 ml (10g).
01/11/2017	2167013/17-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12				01/11/2017	Inclusão nova indicação	VP/VPS	20 ml (2g), 50 ml (5g), 100 ml (10g) ou 200 ml (20g).
14/10/2022	4823192/22-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/05/2022	2665428/22-9	70798 - AFE - ALTERAÇÃO – Medicamentos e/ou insumos farmacêuticos – endereço matriz	30/05/2022	Responsável técnico; Informações do SAC; Endereço; Posicionamento GTIN;	VP/VPS	20 ml (2g), 50 ml (5g), 100 ml (10g) ou 200 ml (20g).
19/10/2022		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/05/2022	2665428/22-9	70798 - AFE - ALTERAÇÃO – Medicamentos e/ou insumos farmacêuticos – endereço matriz	30/05/2022	Alteração da frase do VIGIMED item 8 na bula do Octagam 10%.	VPS	20 ml (2g), 50 ml (5g), 100 ml (10g) ou 200 ml (20g).