

N.º 008/CD
Data: 2010-01-20

Assunto: Intercambialidade dos medicamentos Octagam e Flebogammadif

Para: Profissionais de Saúde

Contacto no INFARMED: Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI); Linha do Medicamento - 800 222 444; Tel. 21 798 7373 Fax: 21 798 7107; E-mail: cimi@infarmed.pt

Na sequência de notícias, publicadas recentemente na imprensa, que colocam em causa a segurança da substituição de medicamentos contendo imunoglobulina G humana (IgG) normal, nomeadamente, entre o Octagam e o Flebogammadif, o Infarmed informa o seguinte:

Os medicamentos Octagam e Flebogammadif apresentam concentrações equivalentes de IgG, na mesma forma farmacêutica e com as mesmas indicações terapêuticas.

A utilização de imunoglobulinas humanas normais destina-se a indicações terapêuticas relacionadas com a imunodeficiência ou imunomodulação, para administração intravenosa por perfusão.

1. Aspectos farmacêuticos

Estes medicamentos são hemoderivados, pelo que são obrigatoriamente sujeitos ao processo de Libertação de Lote Oficial Europeia, com emissão de um certificado por parte de um Laboratório Oficial (OMCL).

A emissão deste Certificado implica a avaliação laboratorial de parâmetros analíticos seleccionados, bem como, avaliação documental do processo de fabrico, sendo válido e reconhecido em todo o Espaço Económico Europeu. A este nível de intervenção não são considerados factores clínicos, ou de eventual intercambialidade entre medicamentos, mas apenas parâmetros relacionados com a qualidade do produto.

As composições dos dois medicamentos são sensivelmente idênticas:

	Octagam	Flebogammadif
Substância Activa	Imunoglobulina G humana Normal (IGIV): 50 mg de proteínas das quais, pelo menos, 95% correspondem a IgG humana Distribuição de subclasses IgG: IgG1 - 60% IgG2 - 32% IgG3 - 7% IgG4 - 1%	Imunoglobulina G humana Normal (IGIV): 50 mg de proteínas das quais, pelo menos, 97% correspondem a IgG humana Distribuição de subclasses IgG: IgG1 ≈ 66,6% IgG2 ≈ 28,5% IgG3 ≈ 2,7% IgG4 ≈ 2,2%

	Octagam	Flebogammadif
Impurezas	IgA < 0,2 mg IgM < 0,10 mg	IgA < 0,05 mg/ml
Excipientes	Maltose Água para preparações injectáveis	Sorbitol Água para preparações injectáveis

Os dois medicamentos são obtidos por processos idênticos de fraccionamento do plasma humano pelo método de Cohn e correspondem a uma fracção proteica relativamente purificada por processo cromatográfico.

O **Octagam** possui duas etapas de inactivação viral e o **Flebogammadif** possui quatro etapas, as quais demonstraram resultar num perfil de segurança viral adequado.

2. Aspectos de Segurança

A diferente composição em excipientes pode dar origem a um perfil diverso de reacções adversas, conforme indicado nos respectivos Resumos das Características do Medicamento (RCM), em particular:

- O **Octagam** contém maltose derivada do milho. Foram reportadas reacções alérgicas associadas à perfusão de medicamentos contendo maltose/fécula de milho.
- O **Flebogammadif** contém sorbitol como excipiente. Este medicamento não deve, por isso, ser administrado a doentes com intolerância hereditária à frutose; antes da administração da Flebogammadif a bebés e crianças deve ser excluída a presença de intolerância hereditária à frutose.

Conforme referido, estes medicamentos contêm imunoglobulinas, do tipo IgG, em concentrações equivalentes. Apresentam, como impurezas, concentrações residuais de outras imunoglobulinas. Estes medicamentos apresentam diferentes concentrações de IgA, com um teor aceitável de IgA mais elevado no Octagam. Esta impureza é, segundo os RCM de ambos os medicamentos, considerada como factor de risco, num quadro muito raro de doentes com deficiência em IgA devido à presença de anticorpos contra esta imunoglobulina.

O modo de administração, em particular, a velocidade de perfusão, também pode originar reacções adversas, embora nestes casos a velocidade de administração não difira significativamente. Assim, ambos os RCM, recomendam o seguinte:

- O **Octagam** deve ser perfundido a uma velocidade inicial 1 ml/kg/hora. Se bem tolerado após 30 minutos de perfusão, a velocidade pode ser gradualmente aumentada até um máximo de 5 ml/kg/hora.
- O **Flebogammadif** deve ser administrado por via intravenosa a uma velocidade inicial de 0.01 - 0.02 ml/kg/min (+/- 0.60 – 1.20 ml/kg/hora) durante os primeiros trinta minutos.

Se bem tolerada, a velocidade de administração pode ser gradualmente aumentada até ao máximo de 0.1 ml/kg/min (6 ml/kg/hora).

3. Intercambialidade

Regra geral, aos medicamentos biológicos, não se lhes pode aplicar o conceito de similaridade, pela complexidade e microheterogeneidade esperada. Estes medicamentos são preparações complexas e, como tal, a intercambialidade não deve ser assumida de forma automática e intemporal.

No contexto das imunoglobulinas, como é o presente caso, pela sua natureza intrínseca, não se concebem reacções adversas que se relacionem com a indução de imunogenicidade alterada com estimulação de anticorpos neutralizantes, uma das principais causas de limitação da aplicação de intercambialidade entre preparações proteicas.

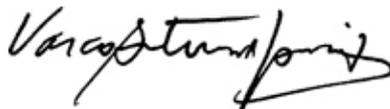
No entanto, na ausência de estudos que concretamente defendam a sua intercambialidade, esta deverá ser aplicada de forma sequencial e devidamente documentada e apoiada em dados clínicos que permitam atribuir uma relação de causalidade entre a exposição ao medicamento e a reacção adversa.

4. Conclusão

Em conclusão, tratando-se de dois medicamentos biológicos, com as mesmas indicações terapêuticas e composição equivalente, será indiferente iniciar a terapêutica com um ou outro (salvo nas situações de contra-indicação expressas nos RCM).

A alteração de um regime terapêutico já iniciado com um dos medicamentos é também possível, no entanto, a substituição deverá ter em consideração o conteúdo em excipientes e impurezas e a velocidade de administração recomendada, pelo que, após a primeira administração, se recomenda um período de observação mais alargado.

O Conselho Directivo



Vasco A. J. Maria

Presidente do
Conselho Directivo

RCM Flebogammadif - <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/flebogammadif/emea-combined-h781pt.pdf>

RCM Octagam - http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=32101&tipo_doc=rcm