

Rhophylac® 200/300

(riassunto a cura della Farmacia Vaticana x l'uso interno)

1. Nome del prodotto: Rhophylac® 200, Rhophylac® 300, 2 ml siringa pronta per l'uso con 200 µg (1'000 UI, unità internazionali), rispettivamente 300 µg (1'500 UI) di immunoglobuline umane G (IgG) anti-(D)Rh, per l'impiego endovenoso e intramuscolare

2. Composizione: Rhophylac® 200 und Rhophylac® 300 contengono al massimo 25 mg/ml, rispettivamente 30 mg/ml di proteine del plasma umano (di cui 10 mg/ml di albumina, come stabilizzante). Almeno 95 % delle restanti plasmoproteine consistono delle IgG, delle quali almeno 90% sono presenti in forma monomeric e dimerica. Il contenuto delle IgA è al di sotto del limite determinabile di 5 µg/ml. La soluzione è leggermente ipertonica.

Principio attivo: immunoglobuline umane anti-D. **Eccipienti:** albumina umana: 10 mg/ml, glicina: 20,6 mg/ml, sodio cloruro: ≤250 mmol/l

3. Forma galenica e concentrazione del principio attivo per l'unità:

Rhophylac® 200/300 è chiara, incolore fino a leggermente giallastra soluzione di immunoglobuline. Una siringa pronta all'uso contiene 200 µg, rispettivamente 300 µg di anticorpi Anti-D in 2 ml di soluzione.

4. Indicazioni/Possibilità di utilizzo

a) Profilassi di immunizzazione Rh(D) nelle donne Rh(D)-negative:

Le immunoglobuline anti-D sono impiegate per prevenire la malattia emolitica del neonato (MEN o morbus haemolyticus neonatorum), una patologia causata da anticorpi Rh(D). Una sensibilizzazione può instaurarsi nelle donne Rh(D)-negative, a seguito di un passaggio nel loro circolo ematico di globuli rossi fetali Rh(D)-positivi.

Rhophylac® viene impiegato:

a) Nelle donne Rh(D)-negative (incluse D parziali), come profilassi di routine pre-parto, tra la 28-30 settimana di gravidanza, per prevenire una immunizzazione Rh(D) in seguito ad insorgenza nell'ultimo trimestre di gravidanza di una spontanea emorragia fetto-materna (FMH) ("feto-maternal Hämorrhagie").

b) Profilassi post-parto, in caso di madre Rh(D)-negativa (incluse madri D-parziali) e il bambino Rh(D)-positivo.

c) In caso di complicanze durante la gravidanza Nelle donne Rh(D)-negative (incluse madri D parziali):

Interventi durante la gravidanza, per esempio diagnosi prenatale invasiva (come amniocentesi, biopsia dei villi coriali, prelievo del sangue fetale) oppure interventi intrauterini (per esempio l'inserimento degli shunts, riduzione del numero degli embrioni), manovre esterne per riposizionare il bambino ed aborto terapeutico.

Incidenti durante la gravidanza, come sanguinamenti prima del parto, aborto spontaneo, gravidanza tubarica dirompente, gravidanza ectopica, parto con la morte del feto, morte intrauterina e trauma addominale.

b) Profilassi di immunizzazione Rh(D) nelle persone Rh(D)-negative dopo una incompatibile trasfusione con il sangue o con degli emoderivati contenenti le emazie Rh(D)-positive.

5. Dosaggio / Utilizzo: Rhophylac® può essere impiegato sia per endovena che per via intramuscolare.

Dopo una somministrazione endovenosa, tutta la dose è immediatamente disponibile, mentre le immunoglobuline anti-D dopo

una somministrazione intramuscolare, a poco a poco entrano nel circolo ematico. L'uso endovenoso di Rhophylac® viene perciò sempre raccomandato, se si desidera una immediata azione dell'intera dose, per esempio in caso di una consistente emorragia fetto-materna (FMH), dopo il parto o a seguito di altri eventi a rischio (ad esempio parti traumatici incluso taglio cesareo, parto con la morte del feto, morte intrauterina, trauma addominale in terzo trimestre).

La somministrazione endovenosa è raccomandata anche quando si devono infondere grossi volumi di immunoglobuline anti-D, per esempio in caso di una trasfusione incompatibile con sangue Rh(D)-positivo o con emazie concentrate.

Il rischio di una immunizzazione Rh(D) cresce in maniera direttamente proporzionale all'entità ed alla frequenza delle FMH e raggiunge il picco verso la fine della gravidanza e durante il parto, quando il feto è pienamente sviluppato e il volume fetoplacentare è al massimo. Soltanto circa 1% delle donne hanno però in corrispondenza al parto una FMH con più di 5 ml. 20 µg di immunoglobuline anti-(D) neutralizzano 1 ml di globuli rossi Rh(D)-positivi. Allora, le dosi singole di 200 µg e di 300 µg bastano per neutralizzare una FMH di 10 ml o rispettivamente di 15 ml di eritrociti Rh(D)-positivi e per la protezione della stragrande maggioranza di donne Rh(D)-negative.

In caso di una conosciuta o presunta, abbondante FMH, si deve determinare la quantità di eritrociti fetali nel circolo materno, utilizzando il test di Kleihauer-Betke o un'altra tecnica adatta (per esempio la citometria di flusso („Durchflusszytometrie“). Se viene accertata una notevole emorragia transplacentare, allora si deve immediatamente somministrare per endovena una dose supplementare di immunoglobuline anti-D (20 µg per 1 ml di eritrociti fetali). Se non ci fosse la possibilità di eseguire i test necessari e non si potesse escludere una massiccia FMH, si deve immediatamente somministrare una dose supplementare di 300 µg.

Dosaggio:

a) Profilassi di immunizzazione (D) in donne Rh(D)-negative (incluse D-parziali):

- Profilassi pre-parto di routine: è raccomandata una dose di 300 µg, somministrata in 28-30 settimana di gravidanza per endovena o intramuscolo.

- Profilassi post-parto: Dopo il parto, al più presto possibile e non più tardi di 72 ore, si devono somministrare almeno 200 µg per endovena o intramuscolo. Se sono già passate più di 72 ore, Rhophylac® deve essere somministrato lo stesso.

- Profilassi dopo le complicanze durante la gravidanza:

-Interventi e incidenti fino alla 12 settimana di gravidanza: Al più presto possibile dopo la comparsa di complicanze e non oltre le 72 ore dalla loro insorgenza, si devono somministrare **200 µg** per endovena o intramuscolo.

-Interventi e incidenti dopo la 12 settimana di gravidanza: Dopo la comparsa di complicanze si devono somministrare al più presto possibile e non oltre le 72 ore **almeno 200 µg** per endovena o intramuscolo.

-Prelievo dei villi coriali: Indipendentemente dal momento in cui avviene il procedimento, si devono somministrare al più presto possibile e non oltre le 72 ore dalla biopsia **almeno 200 µg** per endovena o intramuscolo.

Nel caso fossero già passate più di 72 ore, si deve procedere lo stesso alla somministrazione di Rhophylac®. Si deve ripetere la dose delle IgG anti-D ogni 12 settimane fino al parto.

b) Trasfusioni incompatibili:

La dose consiste di 20 µg di immunoglobuline anti-D per 2 ml di sangue Rh(D)-positivo trasfuso o rispettivamente per 1 ml di emazie concentrate. Si raccomanda la somministrazione per endovena. In caso di un utilizzo per via intramuscolare, la grossa dose deve essere ripartita nell'arco di più giorni. La dose totale di 3000 µg sarà sufficiente anche quando è stato trasfuso più di 300 ml di sangue o rispettivamente più di 150 ml di emazie concentrate Rh(D) positive.

Utilizzo:

Rhophylac® 200/300 è pronto all'uso e al momento dell'utilizzo deve avere la temperatura dell'ambiente o del corpo. Rhophylac® 200/300 può essere somministrato sia per una infusione endovenosa lenta, sia per iniezione lenta intramuscolare. In caso di coagulopatie o di controindicazioni all'uso intramuscolare, Rhophylac® 200/300 deve essere impiegato per endovena. Quando si devono somministrare grossi dosaggi (> di 5ml) per intramuscolo, è consigliabile distribuirli in diversi siti d'iniezione.

6. Controindicazioni:

Ipersensibilità nei confronti di immunoglobuline omologhe, in particolare l'utilizzo nei Pazienti con il deficit selettivo delle IgA. Ipersensibilità nei confronti di qualsiasi altro componente del prodotto. Grave trombocitopenia (ndt.: deficit di piastrine) o altri disturbi di coagulazione. In questi casi Rhophylac® 200/300 deve essere somministrato per l'endovena.

7. Avvertimenti e precauzioni

La terapia post-parto viene somministrata alla madre. Al neonato non si devono somministrare le immunoglobuline anti-D. Il prodotto non deve essere somministrato agli individui Rh(D)-positivi.

Dopo la somministrazione si raccomanda di controllare il Paziente per almeno 20 minuti. All'insorgere di una reazione allergica o anafilattica, si deve immediatamente interrompere la somministrazione.

Le immunoglobuline anti-D possono far sorgere reazioni allergiche. È perciò utile, informare i Pazienti circa i segni precoci di una reazione di ipersensibilità. Questi segni possono essere: febbre orticaria, senso di oppressione toracica, dispnea, calo di pressione e anafilassi. Il trattamento necessario verrà adattato al tipo e alla gravità della reazione avversa. Se è necessario, si dovranno applicare le linee guida aggiornate per il trattamento dello shock.

La concentrazione delle IgA è in Rhophylac® 200/300 al di sotto del limite determinabile di 5 µg/ml. Non si può però escludere, che il prodotto contenga le tracce di IgA. Le persone con il deficit delle IgA possono sviluppare gli anticorpi anti-IgA e in seguito a una somministrazione di emocomponenti contenenti IgA possono avere una reazione anafilattica. Sta alla responsabilità del Medico valutare l'utilità di trattamento e i rischi potenziali di una reazione di ipersensibilità, connessi all'utilizzo di Rhophylac® 200/300.

Durante l'utilizzo di medicine ottenute dal sangue o dal plasma, non si può escludere completamente la trasmissione di agenti infettivi e perciò anche l'insorgenza di malattie infettive. Questo vale anche per gli agenti infettivi finora sconosciuti.

Il rischio di una trasmissione di agenti infettivi per mezzo di Rhophylac® 200/300 è però ridotto grazie a seguenti misure preventive:

- La selezione dei donatori dopo il colloquio medico e i test eseguiti su ogni singola donazione di plasma e di pool di plasma per l'assenza di HBsAg e di anticorpi contro HIV e HCV
- L'esecuzione su mini-pool di plasma dei tests per ricercare la presenza di materiale genetico di HCV, Parvovirus B19 und HAV.
- L'introduzione nel processo produttivo di fasi di eliminazione/inattivazione di HIV, HCV e HBV, che sono state validate in base a modelli virali.

L'efficacia di queste fasi di produzione per quanto riguarda inattivazione/eliminazione di virus non rivestiti (ndt.: "nudi"), per esempio HAV o Parvovirus B19, è limitata. Nell'interesse dello stesso Paziente è annotare, se è possibile, ad ogni somministrazione di Rhophylac® 200/300 il codice e il numero di lotto della medicina

8. Interazioni: Dopo la somministrazione di immunoglobuline anti-D, per non pregiudicare l'efficacia della vaccinazione, si deve osservare una pausa vaccinatoria di almeno 3 mesi prima di impiegare altri vaccini costituiti da microorganismi vivi (per esempio contro morbillo, parotite, rosolia o varicella). Se le immunoglobuline anti-D vengono impiegate entro 2-4 settimane dopo la somministrazione di un vaccino con agenti viventi, l'efficacia della vaccinazione può essere compromessa.

Eseguendo dei test sierologici dopo la somministrazione di immunoglobuline, si deve tener presente, che l'aumento passeggero di diversi anticorpi, trasferiti passivamente nel sangue del Paziente, può dare come risultato i falsi positivi. La determinazione del gruppo sanguigno e dei anticorpi nei neonati, inclusi Coombs-test e Antiglobulin-test, vengono significativamente influenzati dall'impiego di immunoglobuline anti-D.

Rhophylac® 200/300 può contenere anticorpi contro altri antigeni Rh, per esempio anti-Rh(C) e questi possono essere evidenziati applicando metodi diagnostici sensibili.

9. Gravidanza/Allattamento: Questo prodotto viene impiegato durante la gravidanza. Riguardo al decorso della gravidanza e/o al neonato, non si conoscono alcuni effetti negativi. Giacché le IgG anti-D non vengono secrete nel latte materno, durante l'allattamento non sono richieste delle precauzioni particolari.

10. Effetti sulla capacità di conduzione degli automobili e sull'utilizzo dei macchinari.

Non vi sono segnalazioni circa effetti negativi sulla capacità di conduzione degli automobili e sull'utilizzo dei macchinari.

11. Effetti collaterali: Somministrando le immunoglobuline Anti-D intramuscolo, nel sito di iniezione possono verificarsi dolore e aumentata sensibilità al tatto. Occasionalmente, a seguito di uso di immunoglobuline anti-D insorgono febbre, reazioni cutanee e brividi. Raramente vengono riportati nausea, vomito, calo di pressione, tachicardia e reazioni allergico/anafilattiche, incluso lo shock. Questo può verificarsi anche nei Pazienti, che durante i trattamenti precedenti non hanno avuto alcun segno di ipersensibilità.

12. Sovradosaggio

Finora non vi sono dati al riguardo. I Pazienti trattati a seguito delle trasfusioni errate con delle immunoglobuline anti-D, devono essere

sorvegliati (controllo della clinica e dei parametri biologici), perché c'è il rischio di reazioni emolitiche. In altre persone Rh(D)-negative, dopo un'overdose, non si osserva l'aumento di incidenza o di gravità di effetti collaterali a confronto con i Pazienti trattati con i dosaggi normali.

13. Proprietà/Effetti:

Gruppo farmaceutico: Sieri immunizzanti e immunoglobuline: Immunoglobuline anti-D(Rh), Codice- ATC:J06BB01. Rhophylac® 200/300 contiene anticorpi specifici IgG contro l'antigene Rh(D) degli eritrociti umani. Rhophylac® 200/300 viene prodotto dal pool di plasma umano. Il materiale di partenza è costituito dal plasma delle persone Rh(D)-negative, immunizzate già in passato attraverso una gravidanza incompatibile (donne) o una (ndt. transfusione) con degli eritrociti Rh(D)-positivi. Ogni donazione viene testata per l'assenza di antigeni HBs, HIV 1+2 e di anticorpi contro il virus dell'epatite C (HCV).

I minipools di plasma vengono inoltre sottoposti allo screening PCR (polymerase chain reaction) per valutare la presenza del virus di epatite A (HAV) e di Parvovirus B19. In più ogni pool di plasma viene esaminato con PCR per l'assenza di HIV, HCV e di materiale genetico di epatite B Virus (HBV).

Le immunoglobuline contenute in Rhophylac® 200/300 vengono ottenute mediante la cromatografia a scambio ionico ("Ionenaustauschchromatografie"). Il metodo è estremamente delicato e impedisce attivazione spontanea del complemento, perciò il preparato è adatto per l'utilizzo endovenoso. Questa procedura non altera la capacità di legame della immunoglobulina, essa perciò mantiene, nel legarsi all'Antigene Rh(D), tutte le sue funzioni biologiche.

Attraverso un metodo speciale di separazione, si ottiene l'arricchimento specifico della soluzione di immunoglobuline Anti-(D), che si vogliono ottenere. Di conseguenza, le sottoclassi IgG 1 e IgG 3, prevalenti nelle immunoglobuline anti-D sono in Rhophylac® 200/300 arricchite (maggiormente rappresentate), rispetto alla normale suddivisione delle classi in plasma umano.

Farmacodinamica:

Le immunoglobuline anti-D impediscono nelle madri Rhesus – negative la formazione di anticorpi contro eritrociti fetali Rh(D)-positivi, (ndt. che sono riusciti a passare nella circolazione materna). Il meccanismo consiste verosimilmente su un legame di anticorpi anti-(D) su antigeni Rh(D) dei globuli rossi Rhesus (D) positivi e la successiva distruzione dei complessi, che si sono formati (ndt.: complessi antigene-anticorpo, Ag-Ab) da cellule del sistema di fagociti mononucleati, principalmente a livello della milza.

La somministrazione post-parto di una dose-standard di 300 µg impedisce il 90% di tutte le sensibilizzazioni del sistema Rh(D). L'efficacia protettiva della profilassi post-parto viene aumentata ulteriormente fino a 99% da profilassi prenatale supplementare. Negli studi clinici sul campione di persone sane di sesso maschile Rh(D)-negative, si è potuto dimostrare, che sia la somministrazione endovenosa che intramuscolare di Rhophylac®200/300, consegue in una efficace rimozione dal circolo dei globuli rossi Rh(D) positivi. La somministrazione intramuscolare a confronto con quella endovenosa risulta in una rimozione rallentata, in quanto le

immunoglobuline anti-D, devono essere prima assorbite dal sito d'iniezione.

14. Farmacocinetica: Dopo una somministrazione per endovena, le immunoglobuline anti-D sono immediatamente disponibili, mentre dopo la iniezione intramuscolare il livello sierico misurabile delle IgG anti-D viene raggiunto soltanto dopo circa 4 ore. Il picco di concentrazione sierica delle IgG anti-D viene ottenuto mediamente dopo 5 giorni. Dopo 2-3 settimane le concentrazioni sieriche sono ormai uguali, e non vi è più differenza tra le due modalità di somministrazione (ndt.: e.v. e i.m.). Il tempo medio di dimezzamento delle IgG anti-D nelle donne gravide è di 17 giorni.

Cinetica in situazioni cliniche particolari:

Finora non ci sono indicazioni, che le caratteristiche farmacocinetiche delle IgG Anti-D siano modificate in corso di nefropatie (vedi effetti collaterali) o in età avanzata. Il tempo di dimezzamento biologico dipende dal quadro delle IgG plasmatiche, ossia nei pazienti con l'ipogammaglobulinemia esso può salire fino a 70 giorni, in quelli con l'ipergammaglobulinemia può ridursi a 11 giorni.

15. Dati preclinici:

Le immunoglobuline sono componenti normali del corpo umano. Non sono state studiate le conseguenze del prodotto sul sistema immunitario del neonato. Dal punto di vista clinico non vi è alcun presupposto per sospettare eventuali effetti oncogeni o mutageni delle immunoglobuline.

16. Altre informazioni

Rhophylac® 200/300 va conservato in frigo tra 2 °- 8 °C, al riparo dalla luce. Non congelare. Si può utilizzare il farmaco solo fino alla data di scadenza (indicata sul contenitore con il termine „EXP“).

Rhophylac® 200/300 non deve essere miscelato con altri medicinali. Rhophylac® 200/300 è destinato per l'uso singolo, il prodotto non utilizzato o il materiale in eccesso devono essere smaltiti osservando le disposizioni locali. La soluzione deve presentarsi chiara o leggermente opalescente. Le soluzioni in cui è visibile corpo di fondo o il sedimento, non devono essere utilizzate.

17. Autorizzazione nr. 53609 (Swissmedic).

18. Confezione con indicazione di categoria di dispensazione:

Confezioni originali di Rhophylac® 200/300. Includono 1 siringa pronta all'uso, contenente 200 µg, rispettivamente 300 µg di anticorpi Anti-D in 2 ml di soluzione. Il prodotto richiede la prescrizione medica. Categoria B di dispensazione.

19. Proprietario dell'autorizzazione: ZLB Behring AG Bern

20. Stato di informazione: novembre 2004