

Rhophylac® 200/300

Soluzione di immunoglobuline arricchite con anticorpi Anti-D per iniezioni intramuscolari ed endovenose, per la profilassi della sensibilizzazione al fattore Rhesus.

Composizione:

Principio attivo: anticorpi IgG Anti-D (anti-Rh0) di origine umana.

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.

Eccipienti: il preparato ha il contenuto totale massimo di 25 mg/ml, rispettivamente di 30 mg/ml di proteine di del plasma umano (di cui 10 mg/ml di albumina, come stabilizzante), 20,6 mg/ml di glicina come stabilizzante e di al massimo 250 mmol/l di NaCl. Le immunoglobuline consistono di almeno 95% di IgG, delle quali almeno 90% sono presenti in forma monomeric e dimerica; il conenuto delle IgA è al di sotto del limite determinabile di 5 µg/ml. La soluzione non contiene alcun conservante ed è leggermente ipertonica.

Proprietà/Effetti

Proprietà: Rhophylac® 200/300 viene prodotto dal pool di plasma umano. Il materiale di partenza è costituito dal plasma delle persone Rhesus-negative, immunizzate già in passato attraverso una gravidanza incompatibile (donne) o una errata trasfusione, che poi sono state re-immunizzate contro il fattore Rhesus D con degli eritrociti Rhesus(D) positivi, di gruppo sanguigno 0. Ogni donazione viene testata per l'assenza di antigeni HBs, HIV 1+2- e di anticorpi HCV come anche per aumentata attività di ALAT.

Oltre questo, il plasma viene sottoposto allo screening PCR per valutare la presenza del virus di epatite A (HAV) e di parvovirus B19. Grazie agli scrupolosi controlli del materiale di partenza e le modalità di produzione con una speciale procedura di inattivazione virale mediante solvente/detergente e attraverso una filtrazione specifica per l'eliminazione dei virus per mezzo di nanofiltrazione, una trasmissione di virus (per esempio HIV, virus di epatite B, virus di epatite C, HAV e Parvovirus B19) in seguito alla somministrazione di Rhophylac® 200/300 viene ampiamente esclusa.

Le immunoglobuline contenute in Rhophylac® 200/300 vengono ottenute mediante la cromatografia di scambio ionico ("Ionenaustauschchromatografie"). Il metodo è estremamente delicato e impedisce attivazione spontanea del complemento, perciò il preparato è adatto per l'utilizzo intravenoso.

Questa procedura non altera la capacità di legame della immunoglobulina, essa perciò mantiene, nel legarsi all'Antigene Rh(D), tutte le sue funzioni effettrici. Attraverso un metodo speciale di separazione, si ottiene l'arricchimento specifico della soluzione di immunoglobuline Anti-(D), che si vogliono ottenere.

Azione terapeutica:

Senza il trattamento, il 10% delle donne gravide con l'incompatibilità del fattore Rh (madre Rh(D)-negativa, bambino Rh(D)-positivo) vengono sensibilizzate contro l'antigene Rh(D) o nel corso della gestazione o durante il parto. Una singola dose di 120 µg di immunoglobuline Anti-D come profilassi post-parto è sufficiente per prevenire 80-90% di questi casi di sensibilizzazione, allora si avrà soltanto la sensibilizzazione di solo 1-2% di tutte le donne gravide con l'incompatibilità del fattore Rh. Attraverso una profilassi di routine nella 28-30 settimana di gravidanza (profilassi pre-parto) si può ridurre il rischio di sensibilizzazione in tutte le donne con l'incompatibilità Rhesus al di sotto di 0,5%.

Il meccanismo d'azione: Rhophylac® 200/300 impedisce nelle donne Rh(D) –negative la formazione di anticorpi contro eritrociti fetali Rhesus(D)-positivi.

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 nella milza. In questo modo viene impedita la risposta immunitaria nelle persone Rh(D)-negative e non sensibilizzate in precedenza.

Farmacocinetica:

Rhophylac® 200/300 contiene come principio attivo le immunoglobuline umane non modificate ($\geq 95\%$ IgG). Immediatamente dopo la somministrazione intravenosa, il 100% della dose, si trova, per definizione, nel sangue circolante. Poi si verifica un processo di ripartizione tra i compartimenti intra ed extravascolari, che raggiunge l'equilibrio dopo circa 6 giorni.

Il tempo biologico di dimezzamento di immunoglobuline dopo la somministrazione per endovena è normalmente di 21 giorni. I parametri farmacocinetici di Rhophylac® 200/300 dopo una somministrazione i.m. o e.v. non sono stati determinati prima o dopo parto durante una profilassi di Rh-sensibilizzazione. Dopo una somministrazione i.m., nel sangue aumenta lentamente il titolo delle IgG Anti-D. È stato riportato, che dopo una somministrazione di 250 µg di IgG Anti-D il picco ematico massimo viene raggiunto solo dopo 2-4 giorni. In uno studio clinico (di Fase 1) si è potuto dimostrare, che una somministrazione per endovena di una dose di Rhophylac® 200, due giorni dopo la somministrazione di 5 ml di eritrociti Rhesus (D)-positivi, determina entro 2 ore la riduzione del 90% dei globuli rossi Rh(D)-positivi. In caso di una somministrazione intramuscolare, la riduzione del 90% dei globuli rossi Rh(D)-positivi in circolazione è stata osservata solo dopo 24 ore circa. Le Anti-D IgG attraversano la placenta, non vengono però secrete nel latte materno. Si è potuto dimostrare, che la somministrazione di immunoglobuline non comporta alcun rischio di autoimmunizzazione.

Cinetica in situazioni 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.

Indicazioni/Possibilità di utilizzo

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

L'immunoglobulina Anti-D viene usata sempre per la profilassi di immunizzazione Anti-D delle donne Rh(D) negative, quando è stato dimostrato un passaggio di globuli rossi fetali nel circolo ematico materno, o quando il tale passaggio è presunto. Il trattamento non va fatto, quando il bambino o il padre sono sicuramente Rh(D) negativi. I criteri per una gravidanza Rhesus incompatibile e perciò all'utilizzo di immunoglobuline Anti-D sono: a) la madre è Rh(D)-negativa, b) il bambino è o Rh(D)-positivo, o Rh(D^{weak})-positivo o il suo tipo Rh è sconosciuto.

- Profilassi pre-parto di routine: Per la profilassi di una immunizzazione Rh(D) in seguito ad insorgenza nell'ultimo trimestre di gravidanza di una spontanea emorragia feto-materna (FMH) ("feto-maternal Hämorrhagie")

- Profilassi post-parto: Per la profilassi di immunizzazione Rh(D) di una madre Rh(D)-negativa, dopo la nascita di un bambino Rh(D) positivo.

- Complicanze durante la gravidanza. *Interventi* durante la gravidanza, per esempio diagnosi prenatale invasiva (per esempio 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 d'addome

Trattamento di persone Rh(D)-negative dopo una incompatibile trasfusione con il sangue o con le emazie concentrate Rh(D)-positivi

La profilassi di immunizzazione Rh(D) nelle persone Rh(D)-negative, per le quali per un motivo qualsiasi sono stati utilizzati degli emocomponenti che contenevano gli eritrociti Rh(D)-positivi.

Dosaggio/Utilizzo

Di regola per tutti gli utilizzi atti ad impedire una immunizzazione Rh(D) sono possibili ambedue i modi di somministrazione: per endovena ed 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 intravenoso viene perciò sempre raccomandato, se si desidera una immediata azione dell'intera dose, per esempio in caso di una consistente emorragia feto-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 intravenosa 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 di 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.

Meno di 1% delle donne hanno perciò in corrispondenza al parto una FMH di più di 4 ml di eritrociti fetali. 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 attraverso la citometria di flusso („Durchflusszytometrie“). Se viene accertata una notevole emorragia transplacentare, allora si deve immediatamente somministrare una dose supplementare di immunoglobuline Anti-D (20 µg per 1 ml di eritrociti fetali). Erythrozyten. Se non ci fosse la disponibilità 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:

- 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.

(Nota: In Europa vengono raccomandate le dosi tra 100 µg fino a 300 µg. I dosaggi maggiori sono utilizzabili quando il test di Kleihauer-Betke (o altro test adatto) di routine, di volta in volta viene utilizzato per determinare l'entità di emorragia feto-materna (FMH). In altri paesi le dosi maggiori vengono impiegate senza che si richieda l'impiego routinario di test di Kleihauer-Betke.)

- Profilassi dopo le complicanze durante la gravidanza:

*Interventi e incidenti **fino** alla 12 settimana di gravidanza:* Dopo la comparsa di complicanze si devono somministrare al più presto possibile e non oltre le 72 ore 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.

b) Trasfusioni incompatibili:

La dose consiste di 20 µg di immunoglobuline Anti-D per 2 ml di sangue Rh(D)-positivo trasfuso. 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 intera di 3000 µg sarà sufficiente anche quando è stato trasfuso più di 300 ml di sangue Rh(D) positivo.

Utilizzo:

Rhophylac® 200/300 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 6ml) per intramuscolo, è consigliabile distribuirli in diversi siti d'iniezione.

Limitazioni all'utilizzo:

Controindicazioni:

Il prodotto è controindicato nei pazienti, che alla somministrazione intravenosa o intramuscolare di immunoglobuline umane reagiscono con gravi sintomi generali. Esso è controindicato anche nei pazienti con l'IgA -deficit, nei quali è stata dimostrata la presenza degli anticorpi circolanti anti-IgA, come anche nelle persone allergiche verso altri componenti del preparato.

Precauzioni:

Nei pazienti con riconosciuta ipogammaglobulinemia o deficit selettivo delle IgA, a causa dell'elevato rischio di reazioni anafilattiche o allergiche, è richiesta una particolare prudenza. In caso di sospetto o di insorgenza di tali reazioni, la somministrazione va immediatamente interrotta. Usando le

immunoglobuline Anti-D nei pazienti Rh(D)-positivi malati di porpora trombocitopenica su base immunologica, è stata osservata nel passato l'emolisi, che in alcuni casi era pericolosa per la vita. Quando si tratta dei bambini, di devono osservare le stesse precauzioni che negli adulti.

Gravidanza/Allattamento:

Categoria C di gravidanza. Non sono disponibili studi controllati nè sugli animali nè sulle donne gravide. Per questo, il farmaco verrà utilizzato soltanto quando il potenziale beneficio è maggiore del rischio fetale. Gli anni di esperienza clinica con i preparati di immunoglobuline Anti-D hanno però dimostrato i vantaggi del trattamento.

Le IgG Anti-D possono essere indicate nel 3-o trimestre di gravidanza per il trattamento di una grave macrotrasfusione fetto-materna, finora ci sono riferimenti di emolisi nel bambino.

Siccome le IgG Anti-D non vengono secrete nel latte materno, non si richiedono particolari precauzioni durante l'allattamento.

Effetti collaterali

Occasionalmente, come con tutti i preparati di Immunoglobuline, possono insorgere reazioni miti e passeggero con senso di calore, mal di testa, brivido o nausea. In casi molto rari queste reazioni possono arrivare fino allo shock anafilattico, specie nei pazienti con il deficit delle IgA e in quelli che hanno sviluppato gli anticorpi contro le IgA. Il trattamento consiste nella consueta terapia anti-shock. In caso di somministrazione intramuscolare, raramente compare la dolorabilità nella zona del sito di iniezione o un passeggero rialzo termico. In casi rari in connessione con l'uso intravenoso di immunoglobuline, è stata osservata una sindrome meningitica asettica con disturbi renali (aumento di creatinina sierica fino ad insufficienza renale acuta). Questi effetti collaterali sono però stati osservati esclusivamente a seguito di utilizzo intravenoso di alti dosaggi di immunoglobuline. Con i dosaggi usuali di Rhophylac® 200/300 tali reazioni finora non si sono verificate. Nei bambini possono insorgere le stesse reazioni indesiderate come negli adulti.

Interazioni

L'utilizzo di immunoglobuline può ridurre l'efficacia di vaccini vivi come quelli contro morbillo, rosolia, parotite e varicella per un periodo da almeno 6 settimane fino a 6 mesi. Le vaccinazioni vanno perciò posticipate. Se la vaccinazione fosse necessaria, si deve indagare se sia stata raggiunta la protezione vaccinatoria.

Sovradosaggio

Finora sconosciuto. In caso di una somministrazione accidentale di una dose eccessiva non ci si devono aspettare particolari effetti collaterali.

Note particolari: Rhophylac® 200/300 oltre gli anticorpi Anti-D può contenere anche piccole quantità di anticorpi contro gli altri antigeni del gruppo sanguigno Rhesus, ad esempio gli anticorpi Anti-C. Non è perciò escluso, che utilizzando sensibili tecniche diagnostiche, le tracce di anticorpi Anti-C possano essere rivelate.

Influenza sui metodi diagnostici:

I risultati di tipizzazione di sangue e test su anticorpi nei neonati, (inclusi Coombs o test di antiglobuline) possono essere notevolmente influenzati dall'utilizzo di immunoglobuline Anti-D.

Conservazione: Rhophylac® 200/300 si conserva in frigo tra 2°C - 8°C, al riparo dalla luce.

Si può utilizzare il farmaco solo fino alla data di scadenza (indicata sul contenitore con il termine „Verfall“).

Confezioni

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.

Categoria di vendita B.

Produttore:

ZLB Bioplasma AG, Bern

Stato di informazioni: Giugno 2001