

Rhophylac[®]

(imunoglobulina anti-Rho(D))

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Solução Injetável

300 µg/2,0 mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Rhophylac®

imunoglobulina anti-Rho(D)

APRESENTAÇÕES

Rhophylac® 300 µg: embalagem contendo com 1 seringa preenchida com 2,0 mL de solução injetável e uma agulha para injeção.

VIA INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 2 mL da solução na seringa preenchida contém:

imunoglobulina anti-Rho(D).....300 µg (1500 UI)

Equivalente a uma concentração de 150 µg (750 UI) por mL.

Excipientes: glicina, cloreto de sódio, albumina humana e água para injetáveis.

O produto contém um máximo de 30 mg/mL de proteínas do plasma humano, dos quais 10 mg/mL são de albumina humana utilizada como estabilizante. Pelo menos 95% das outras proteínas do plasma são IgG.

Distribuição das subclasses de IgG (valores médios) :

IgG1.....84,1%

IgG2.....7,6%

IgG3.....8,1%

IgG4.....1,0%

Rhophylac® contém no máximo 5 µg /mL de IgA.

Excipiente com efeito conhecido:

O conteúdo máximo de sódio é de 11,5 mg (0,5 mmol) por seringa.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Prevenção da imunização ao Rho(D) em mulheres Rh(D)-negativas:

-Gravidez/parto de criança Rh(D)-positiva;

-Aborto/ameaça de aborto, gravidez ectópica, ou mola hidatiforme;

-Hemorragia transplacentária resultante de hemorragia antes do parto, amniocentese, biópsia coriônica, procedimentos de manipulação obstétrica, por ex. versão externa ou trauma abdominal.

Tratamento de pessoas Rh(D)-negativas após transfusões incompatíveis de sangue Rh(D)-positivo ou outros produtos contendo células vermelhas do sangue.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia, segurança e farmacocinética de **Rhophylac®** são confirmadas por resultados de 3 estudos clínicos. **Rhophylac®** 200 µg (1000 UI) foi administrado no período pós-parto de 139 pacientes por protocolo. **Rhophylac®** 300 µg (1500 UI) foi administrado no período anteparto, bem como no pós-parto, em 446 e 256 pacientes por protocolo, respectivamente. Nenhuma das pacientes incluídas nesses estudos desenvolveu anticorpos contra o antígeno Rho(D).

Estudos clínicos com **Rhophylac®** em doses abaixo de 200 µg (1000 UI) não foram realizados.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Rhophylac[®] contém anticorpos IgG específicos contra antígenos Rho(D) de eritrócitos humanos.

Rhophylac[®] pode conter também anticorpos contra outros antígenos Rh, por exemplo anticorpos anti-Rh(C). Durante a gravidez, e especialmente no momento do parto, as hemácias do feto podem entrar na circulação materna. Quando a mulher é Rh(D)-negativa e o feto é Rh(D)-positivo, a mulher pode se tornar imunizada ao antígeno Rho(D) e produzir anticorpos anti-Rho(D), que atravessam a placenta e podem causar a doença hemolítica do recém-nascido. A imunização passiva com imunoglobulina anti-Rho(D) previne a imunização ao Rho(D) em mais de 99% dos casos, desde que uma dose suficiente de imunoglobulina anti-Rho(D) seja administrada o mais breve possível após a exposição às hemácias do feto Rh(D)-positivo.

O mecanismo através do qual a imunoglobulina anti-Rho(D) suprime a imunização às hemácias Rh(D)-positivas não é conhecido. A supressão pode estar relacionada à depuração das hemácias da circulação antes de alcançarem sítios imunocompetentes ou pode ocorrer devido a mecanismos mais complexos, que envolvem reconhecimento de antígenos estranhos e apresentação de antígeno por células apropriadas em locais apropriados na presença ou ausência de anticorpo.

Em voluntários sadios do sexo masculino Rh(D)-negativos, ambas as administrações intravenosa e intramuscular de 200 µg (1000 UI) de **Rhophylac**[®], 48 horas após a injeção de 5 mL de hemácias Rh(D)-positivas, resultaram na depuração quase completa das hemácias Rh(D)-positivas em 24 horas. Embora a administração intravenosa de **Rhophylac**[®] tenha provocado imediatamente o início do desaparecimento de hemácias, o início da eliminação das hemácias após a administração intramuscular foi atrasado, uma vez que a imunoglobulina anti-Rho(D) deve primeiramente ser absorvida do local da injeção. Em média, 70% das hemácias injetadas foram depuradas 2 horas depois da administração intravenosa de **Rhophylac**[®]. Após a administração intramuscular, um grau semelhante de depuração de hemácias foi medido após 12 horas.

Propriedades farmacocinéticas

A biodisponibilidade da imunoglobulina anti-Rho(D) para uso intravenoso é completa e imediata. O IgG é distribuído rapidamente entre o plasma e o fluido extravascular.

Níveis mensuráveis de anticorpos são obtidos aproximadamente 4 horas após a injeção intramuscular. Níveis séricos máximos são geralmente atingidos após 2-3 dias.

A meia-vida da imunoglobulina anti-Rho(D) é de 3-4 semanas. Essa meia-vida varia de paciente para paciente. IgG e complexos IgG são quebrados nas células do sistema reticuloendotelial.

Propriedades toxicológicas

Não existem dados pré-clínicos relevantes para a imunoglobulina anti-Rho(D). Testes de doses repetidas e estudos de toxicidade embriofetal não foram realizados e são impraticáveis devido à indução e interferência de anticorpos. O potencial de causar efeitos mutagênicos de imunoglobulinas não foi estudado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na “seção composição”.

Hipersensibilidade a imunoglobulinas humanas.

A via intramuscular é contraindicada em pessoas com trombocitopenia grave ou outros distúrbios de hemostasia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

No caso do uso pós-parto, a imunoglobulina anti-Rho(D) deve ser administrada somente para a mãe. Não deve ser administrada no recém-nascido.

O produto não se destina ao uso em indivíduos Rh(D)-positivos ou em indivíduos já imunizados ao antígeno Rh(D).

Os pacientes devem ser observados por pelo menos 20 minutos após a administração.

Respostas alérgicas à imunoglobulina anti-Rho(D) são raras, mas podem ocorrer. Os pacientes devem ser informados dos sinais precoces de reações de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea, urticária

generalizada, aperto no peito, dificuldade respiratória, hipotensão e anafilaxia. O tratamento necessário depende da natureza e gravidade do efeito adverso. Em caso de choque, os padrões médicos atuais para o tratamento do choque devem ser observados.

Rhophylac[®] contém uma pequena quantidade de IgA.

Embora a imunoglobulina anti-Rho(D) tenha sido usada com sucesso para tratar pacientes selecionados deficientes em IgA, estes indivíduos possuem potencial para desenvolver anticorpos IgA e podem apresentar reações anafiláticas após a administração de medicamentos derivados de plasma contendo IgA. O médico deve, portanto, avaliar o benefício do tratamento com **Rhophylac**[®] em função dos riscos potenciais de reações de hipersensibilidade.

Raramente, a imunoglobulina anti-Rho(D) pode induzir uma queda da pressão arterial com reação anafilática, mesmo em pacientes que toleraram um tratamento anterior com imunoglobulina humana. Caso surjam sintomas de reações do tipo alérgica ou anafilática, é necessário interromper a administração imediatamente.

Pacientes que recebem transfusões incompatíveis, os quais recebem doses muito altas de imunoglobulina anti-Rho(D), devem ser monitorados clinicamente e por parâmetros biológicos, por conta do risco de reação hemolítica.

Há relatos de que a administração intramuscular de **Rhophylac**[®] em pacientes com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 está associada a um risco de falta de eficácia. Portanto, em pacientes com IMC ≥ 30 , a administração intravenosa é recomendada.

Rhophylac[®] contém até 11,5 mg (0,5 mmol) de sódio por seringa. Isso deve ser levado em consideração para pacientes sob uma dieta controlada de sódio.

Segurança Viral

Medidas padrão para prevenir infecções resultantes do uso de medicamentos derivados do sangue ou plasma humano incluem a seleção de doadores, a seleção de doações individuais e pools de plasma para marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/remoção de vírus.

Apesar disso, quando medicamentos derivados de sangue ou plasma humano são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente descartada. Isso também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros patógenos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus envelopados, tais como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV), podendo ser de valor limitado contra vírus não envelopados, como o vírus da hepatite A (HAV) ou parvovírus B19.

Há experiência clínica comprovando que hepatite A ou parvovírus B19 não são transmitidos por imunoglobulinas e supõe-se também que o conteúdo de anticorpo contribui de modo importante na segurança viral.

É altamente recomendado que toda vez que **Rhophylac**[®] for administrado a um paciente, o nome e o número de lote do produto sejam registrados, de modo a manter uma correlação entre o paciente e o lote do produto.

Uso na gravidez e lactação

Fertilidade

Nenhum estudo de fertilidade com **Rhophylac**[®] foi conduzido em animais. Entretanto, a experiência clínica com imunoglobulina anti-Rho(D) sugere que nenhum efeito nocivo na fertilidade deva ser esperado.

Gravidez

Rhophylac[®] é destinado ao uso durante a gravidez. Nenhum evento adverso, em estudo relacionado ao medicamento, foi relatado em crianças nascidas de 432 pacientes que foram tratadas com **Rhophylac**[®] 300 µg antes do parto.

Amamentação

Rhophylac[®] pode ser utilizado durante a lactação. As imunoglobulinas são excretadas no leite humano. Nenhum evento adverso foi relatado em crianças nascidas de 256 mulheres que receberam **Rhophylac**[®] 300 µg no período pós-parto ou em crianças nascidas de 139 mulheres que receberam **Rhophylac**[®] 200 µg no período pós-parto.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas.

Uso em crianças e idosos

Este medicamento somente é utilizado em crianças ou idosos Rh(D)-negativos em caso de transfusões incompatíveis de sangue Rh(D)-positivo ou outros produtos contendo hemácias.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações de **Rhophylac**[®] com outros tratamentos não foram investigadas. As informações fornecidas a seguir são provenientes da literatura e diretrizes atuais.

Vacinas

A imunização ativa com vacinas de vírus vivo (por exemplo, sarampo, caxumba, rubéola ou varicela) deve ser adiada para 3 meses após a última administração de imunoglobulinas anti-Rho(D), uma vez que a eficácia da vacina de vírus vivo pode ser prejudicada. Se for necessário administrar imunoglobulina anti-Rho(D) dentro de 2 a 4 semanas após a vacinação com vírus vivo, a eficácia dessa vacinação pode ser prejudicada.

Interferência com testes sorológicos

Após a injeção de imunoglobulinas, a elevação transitória de vários anticorpos, transferidos de modo passivo ao sangue dos pacientes, pode levar a resultados falso-positivos em testes sorológicos. A transmissão passiva de anticorpos contra antígenos de eritrócitos, como A, B, C, D, pode interferir em alguns testes sorológicos para anticorpos contra hemácias, por exemplo o teste de antiglobulina (teste de Coombs), particularmente em neonatos Rh(D)-positivos cuja mãe recebeu profilaxia anteparto.

Incompatibilidades

Rhophylac[®] não deve ser misturado com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Rhophylac[®] deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C). Não congelar. Manter a seringa preenchida embalada no blister dentro do cartucho para proteger da luz.

O prazo de validade é de 36 meses, desde que observados os cuidados de conservação. **Rhophylac**[®] não deve ser utilizado após a data de validade indicada na embalagem do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A solução deve estar límpida ou ligeiramente opalescente, incolor a amarelo claro. Não utilizar soluções turvas ou com depósitos

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Usar

Rhophylac[®] deve atingir a temperatura ambiente ou corporal antes de ser utilizado. Usar uma única vez (uma seringa por paciente). Qualquer porção do produto ou resíduo não utilizado deve ser descartado conforme os requerimentos legais.

Rhophylac[®] pode ser administrado por via intramuscular ou intravenosa. Para a via intravenosa, administrar por injeção lenta. Se grandes volumes forem necessários (> 5 mL) e se optar pela via intramuscular, é aconselhável administrá-los em porções divididas em diferentes partes do corpo. Em caso de distúrbios

hemorrágicos, onde injeções intramusculares são contraindicadas, **Rhophylac**[®] deve ser administrado por via intravenosa.

Pacientes acima do peso

Em pacientes com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 , a administração intravenosa é recomendada (veja o item 5. Advertências e Precauções).

Posologia

A dose de imunoglobulina anti-Rho(D) deve ser determinada de acordo com o nível de exposição a hemácias Rh(D)-positivas, e baseada no conhecimento de que 0,5 mL de concentrado de hemácias Rh(D)-positivas ou 1 mL de sangue Rh(D)-positivo é neutralizado por aproximadamente 10 μ g (50 UI) de imunoglobulina anti-Rho(D). As doses e programações de doses a seguir são recomendadas com base nos estudos clínicos realizados com **Rhophylac**[®], entretanto, as diretrizes profissionais para o uso da imunoglobulina anti-Rho(D) por via intravenosa ou intramuscular devem ser consideradas em cada país de aplicação.

Prevenção da imunização ao Rho(D) em mulheres Rh(D)-negativas

Profilaxia antes do parto

A dose recomendada é uma dose única de 300 μ g (1500 UI) administrada por injeção intravenosa ou intramuscular na 28^a - 30^a semana de gestação.

Profilaxia pós-parto

Na administração intravenosa, 200 μ g (1000 UI) são suficientes. Se a administração for intramuscular, 200 μ g (1000 UI) a 300 μ g (1500 UI) são recomendados. **Rhophylac**[®] deve ser administrado o mais breve possível, dentro de 72 horas após o parto de uma criança Rh(D)-positiva. Se tiver decorrido mais de 72 horas, o produto não deve ser rejeitado, e deve ser administrado o quanto antes. A dose pós-parto deve ser dada mesmo quando a profilaxia antes do parto foi administrada e mesmo se existir uma atividade residual da profilaxia antes do parto no soro da mãe. Se houver suspeita de uma grande hemorragia fetomaterna (maior que 4 mL (0,7% a 0,8% das mulheres)), por ex. no caso de anemia fetal ou neonatal ou morte fetal intrauterina, sua extensão deve ser determinada por um método adequado, por ex. teste de Kleihauer-Betke, para detectar HbF fetal, ou citometria de fluxo, que identifica especificamente células Rh(D)-positivas. Doses adicionais de imunoglobulina anti-Rho(D) devem ser administradas: 20 μ g (100UI) para cada 1 mL de hemácias fetais.

Profilaxia após complicações da gravidez

-Intervenções e incidentes ocorridos até a 12^a semana de gestação: 200 μ g (1000 UI) devem ser administrados por injeção intravenosa ou intramuscular, tão logo quanto possível e no máximo 72 horas após o evento de risco.

-Intervenções e incidentes ocorridos após a 12^a semana de gestação: no mínimo 200 μ g (1000 UI) devem ser administrados por injeção intravenosa ou intramuscular, tão logo quanto possível e no máximo 72 horas após o evento de risco.

-Amostragem de vilosidade coriônica: 200 μ g (1000 UI) devem ser administrados por injeção intravenosa ou intramuscular tão logo quanto possível e no máximo 72 horas após o evento de risco.

Transfusões incompatíveis

A dose recomendada é de 20 μ g (100 UI) de imunoglobulina anti-Rho(D) por 2 mL de sangue Rh(D)-positivo transfundido ou por 1 mL de concentrado de eritrócito. A dose adequada deve ser determinada em consulta com um especialista em transfusão sanguínea. Testes de acompanhamento para hemácias Rh(D)-positivas devem ser feitos a cada 48 horas, e mais imunoglobulina anti-Rho(D) deve ser administrada até que todos os eritrócitos Rh(D)-positivos sejam depurados da circulação. A via de administração intravenosa é recomendada, uma vez que atinge os níveis plasmáticos adequados de imunoglobulina anti-Rho(D) imediatamente. Se a administração for intramuscular, doses altas devem ser administradas por vários dias. Uma dose máxima de 3000 μ g (15000 UI) é suficiente no caso de transfusões incompatíveis maiores, independente do volume da transfusão ser maior que 300 mL de sangue Rh(D)-positivo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves observadas durante o tratamento são as de hipersensibilidade ou as reações alérgicas, que podem, em raros casos, progredir em uma queda brusca na pressão sanguínea e choque anafilático, mesmo quando o paciente não demonstra hipersensibilidade em administração prévia.

As seguintes reações adversas foram relatadas de 592 pacientes em estudos clínicos e da experiência pós-comercialização.

Reações adversas tabeladas

Classe sistêmica	Reação adversa	Frequência
Desordens do sistema imune	Hipersensibilidade, choque anafilático	Rara
Desordens do sistema nervoso	Dor de cabeça	Incomum
Desordens cardíacas	Taquicardia	Rara
Desordens vasculares	Hipotensão	Rara
Desordens respiratória, torácica e mediastinal	Dispneia	Rara
Desordens gastrointestinais	Náusea, vômito	Rara
Desordens na pele e tecidos subcutâneos	Reação cutânea, eritema e prurido.	Incomum
Desordens do tecido musculoesquelético e conjuntivo	Artralgia	Rara
Desordens generalizadas e no local de injeção	Febre, mal estar, calafrios.	Incomum
	No local de injeção: inchaço, dor, eritema, endurecimento, calor, prurido e erupção cutânea.	Rara

Tem havido relatos de hemólise intravascular severa quando imunoglobulina-anti Rho(D) é administrada intravenosamente em pacientes Rh positivos com púrpura trombocitopênica imune. Há relatos de hemólise resultando em morte. A exata frequência deste efeito adverso não é conhecida.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

As consequências da superdose são desconhecidas.

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

DIZERES LEGAIS

MS 10151.0121
Farm. Resp.: Priscila F. S. Silveira
CRF-SP 62.908

Fabricado por:
CSL Behring AG
Berna – Suíça

Envasado por:
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Schützenstrasse, Ravensburg – Alemanha

Embalado por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Mooswiessen, Ravensburg – Alemanha

Importado por:

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rua Olimpíadas, 134, 9º andar

CEP: 04551-000 São Paulo – SP

CNPJ 62.969.589/0001-98



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



EUPI_06.03.2014 v01

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
12/02/2014	0109364/14-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2014	0064585/14-1	1509 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
08/05/2014	0355101/14-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2013	0459760/13-5	7164 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA - RESPONSÁVEL TÉCNICO	10/04/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
NA	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	11/06/2014	0462042/13-9	7162 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração da AFE) de IMPORTADORA do produto – ENDEREÇO DA SEDE	21/07/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável