

Folleto de Información al Profesional

Rhophylac Solución Inyectable 300 mcg/2 mL

CSL Behring

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rhophylac® 300

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

a. Principio activo

Inmunoglobulina humana anti-D*.

El producto contiene un máximo de 30 mg/ml de proteína plasmática humana, de los cuales 10mg/ml corresponden a albúmina humana que actúa como estabilizador.

Como mínimo el 95 % de las proteínas plasmáticas restantes son IgG.

La distribución de las subclases de IgG (valores aproximados) es la siguiente: IgG₁ 84.1 %, IgG₂ 7.6 %, IgG₃ 8.1 %, IgG₄ 1.0 %.

El contenido de IgA en Rhophylac no supera los 5 µg/ml.

*Producido a partir de plasma de donantes humanos.

b. Excipientes por ml

| | |
|-----------------------|--------------|
| Albúmina humana | 10 mg/ml |
| Glicina | 20.6 mg/ml |
| Cloruro de sodio | ≤ 250 mmol/l |
| Agua para inyectables | c.s.p. 1 ml |

Rhophylac no contiene conservantes.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO POR UNIDAD

Solución para inyección intravenosa o intramuscular en una jeringa prellenada.

Cada 2 ml de solución en una jeringa prellenada contienen:

1500 UI (300 µg) de inmunoglobulina G (IgG) humana anti-D, lo que representa una concentración de 750 UI (150 µg) por ml.

Rhophylac es una solución de inmunoglobulinas, transparente, de incolora a amarillo pálido. La solución es ligeramente hipertónica. Rhophylac tiene una osmolalidad de al menos 240 mOsmol/kg.

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS/APLICACIONES POTENCIALES

Profilaxis de la inmunización Rh (D) en mujeres Rh (D) negativas

Profilaxis preparto planificada:

- Aborto o amenaza de aborto, embarazo ectópico o mola hidatiforme

- Hemorragia transplacentaria (HTP) como consecuencia de una hemorragia preparto (HPP), amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas o procedimientos de manipulación obstétrica, como versión cefálica externa o en trauma abdominal.

Profilaxis postparto:

- Parto de bebés Rh(D) positivos (D, D^{débil}, D^{parcial})

Se asume un embarazo Rh (D) incompatible si el feto/bebé es Rh (D) positivo o Rh (D) desconocido, o si el padre es Rh (D) positivo o Rh (D) desconocido.

Tratamiento de personas Rh (D) negativas después de recibir transfusiones incompatibles de sangre Rh (D) positiva u otros productos que contengan eritrocitos.

5. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Los esquemas posológicos que se recomiendan están basados en los ensayos clínicos con Rhophylac. Sin embargo, deberán considerarse las guías médicas locales para el uso de IgG anti-D de cada país.

Se debe determinar la dosis de inmunoglobulina anti-D conforme al nivel de exposición a eritrocitos Rh (D) positivos y basado en el conocimiento de que 0.5 ml de eritrocitos empacados Rh (D) positivos o 1 ml de sangre Rh (D) positiva se neutraliza en aproximadamente 10 µg (50 UI) de inmunoglobulina anti-D.

Posología:

Profilaxis de la inmunización Rh (D) en mujeres Rh (D) negativas

- **Profilaxis preparto:** La posología recomendada es una dosis única de 300 µg (1500 UI), administrada mediante inyección intravenosa o intramuscular.
 - Profilaxis prenatal planificada:
 - Una sola dosis de 300 µg entre las 28 y 30 semanas de gestación.
 - Profilaxis prenatal ante las siguientes complicaciones del embarazo:
 - Deben administrarse 300 µg mediante inyección intravenosa o intramuscular tan pronto como sea posible en un plazo de 72 horas después del acontecimiento de riesgo. En caso de que se supere el límite de 72 horas, la administración de Rhophylac debe realizarse de todos modos. Si es necesario, la administración de IgG anti-D debe repetirse cada 6 a 12 semanas hasta el momento del parto.
- **Profilaxis postparto:** Deben administrarse 300 µg (1500 UI) por vía intravenosa o intramuscular en las primeras 72 horas posparto de un neonato Rh (D) positivo (D, D^{débil}, D^{parcial}). En caso de que se supere el límite de 72 horas, la administración de Rhophylac debe realizarse de todos modos. La dosis postparto debe administrarse incluso cuando se haya administrado una dosis como profilaxis preparto aunque se pueda demostrar la presencia de actividad residual de la profilaxis preparto en el suero materno.

Si se sospecha de una gran hemorragia materno-fetal (mayor de 4 ml [0,7-0,8 % de las mujeres]), como, por ejemplo, en el caso de anemia fetal o muerte fetal intrauterina, se debe determinar la extensión de la misma

con un método adecuado, como la prueba de Kleihauer-Betke, y deberán administrarse dosis adicionales de inmunoglobulina anti-D según esté indicado (20 µg o 100 UI por cada ml de eritrocitos fetales).

Transfusiones incompatibles de eritrocitos en pacientes Rh (D) negativos

La dosis recomendada es de 20 µg (100 UI) de inmunoglobulina anti-D por cada 2 ml de sangre Rh (D) positiva transfundida o por cada ml de concentrado de eritrocitos. Deberá determinarse la dosis adecuada consultándolo con un especialista en transfusiones sanguíneas. Se debe realizar análisis de seguimiento para eritrocitos Rh (D) positivos cada 48 horas y administrar anti-D adicional hasta que se hayan depurado totalmente todos los eritrocitos Rh (D) positivos de la circulación. Se recomienda la administración intravenosa pues esto permitirá obtener niveles plasmáticos adecuados inmediatamente. Si se administra por vía intramuscular una dosis elevada, esta deberá fraccionarse en varios días. Una dosis máxima de 3000 µg (15 000 UI) es suficiente en los casos de una gran transfusión incompatible, independientemente de si el volumen de sangre Rh (D) positiva transfundida es mayor de 300 ml o 150 ml de concentrado de eritrocitos.

Población pediátrica

Dado que la posología en caso de transfusión incompatible depende del volumen de sangre Rh (D) positiva o del concentrado eritrocitario transfundido, la dosis recomendada en niños y adolescentes (0-18 años) no se considera diferente a la de los adultos. Sin embargo, la dosis adecuada deberá determinarse consultándolo con un especialista en transfusiones sanguíneas.

Población de edad avanzada

Dado que la posología en caso de transfusión incompatible depende del volumen de sangre Rh (D) positiva o del concentrado eritrocitario transfundido, la dosis recomendada en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) no se considera diferente a la de los adultos. No obstante, la dosis adecuada deberá determinarse consultándolo con un especialista en transfusiones sanguíneas.

Método de administración:

Para uso intravenoso o intramuscular.

Al igual que con todos los productos sanguíneos, los pacientes deberán ser controlados durante al menos 20 minutos después de la administración de Rhophylac.

Rhophylac puede administrarse mediante inyección intravenosa lenta o intramuscular. En casos de trastornos hemorrágicos en los que la aplicación intramuscular esté contraindicada, Rhophylac deberá administrarse por vía intravenosa. Si se requieren dosis elevadas (> 5 ml) y se opta por la administración intramuscular, se recomienda fraccionar la dosis y administrarla en diferentes sitios.

Obesidad

En los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 debe considerarse la administración intravenosa (véase la sección “Advertencias y precauciones”).

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de Rhophylac (véase la sección “Composición cualitativa y cuantitativa”).

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas.

La administración intramuscular está contraindicada en pacientes con trombocitopenia grave u otros trastornos de la hemostasia.

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Después del parto, la administración de inmunoglobulina anti-D se debe realizar a la madre. No debe administrarse al neonato.

El producto no debe utilizarse en pacientes Rh (D) positivos ni en los pacientes ya inmunizados contra el antígeno Rh (D).

Hipersensibilidad/Anafilaxia

Pueden presentarse reacciones alérgicas a la inmunoglobulina anti-D incluso en pacientes que hayan tolerado administraciones previas. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos prematuros de una reacción de hipersensibilidad, que incluyen urticaria, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. El tratamiento requerido, dependerá de la naturaleza y gravedad del efecto adverso. En caso de choque anafiláctico, deberá cumplirse con las normas médicas vigentes para el tratamiento. En caso de presentarse síntomas de reacciones alérgicas o anafilácticas se interrumpirá la administración de inmediato.

La concentración de IgA en Rhophylac es inferior al límite de detección de 5 µg/ml. Sin embargo, el producto puede contener trazas de IgA. Aunque la inmunoglobulina anti-D se ha utilizado con éxito en el tratamiento de pacientes con deficiencia selectiva de IgA, debe considerarse que estos pacientes podrían desarrollar anticuerpos contra la IgA, pudiéndose presentar reacciones anafilácticas después de la administración de componentes sanguíneos que contengan IgA. Por lo tanto, el médico responsable del tratamiento debe evaluar el beneficio del tratamiento con Rhophylac frente al riesgo potencial de desarrollar reacciones de hipersensibilidad.

Reacciones hemolíticas

Los pacientes con una transfusión incompatible que reciban altas dosis de inmunoglobulina anti-D deben ser clínicamente supervisados, y sus parámetros biológicos determinados debido al riesgo de una reacción hemolítica.

Obesidad

Se han observado casos en los que la administración intramuscular de Rhophylac a pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 se asocia a un riesgo de falta de eficacia. Por este motivo, debe considerarse la administración intravenosa en el caso de los pacientes con un IMC ≥ 30 .

Este medicamento contiene hasta 11.5 mg (0.5 mmol) de sodio por jeringa, lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes que siguen una dieta controlada de sodio.

Seguridad de patógenos

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de donantes, el análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para inactivar/eliminar los virus de forma eficaz. A pesar de esto, no se puede excluir completamente la posibilidad de que se transmitan agentes infecciosos al administrar medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos. Esto incluye también virus y otros agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Estas medidas se consideran eficaces para virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC). Estas medidas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos, como el de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas revela ausencia de transmisión del virus de la hepatitis A o el parvovirus B19, por lo que se asume que el contenido de anticuerpos representa una contribución importante a la seguridad viral.

A fin de mantener la trazabilidad del producto, es altamente recomendable dejar constancia del nombre del medicamento y número de lote administrado cada vez que se administre Rhophylac a un paciente.

8. INTERACCIONES

Vacunas de virus vivos atenuados

La inmunización activa con vacunas de virus vivos (p. ej., paperas, sarampión, rubéola o varicela) deberá posponerse hasta 3 meses después de la última administración de inmunoglobulina anti-D, ya que puede disminuir la eficacia de estas vacunas. Si se debe administrar inmunoglobulina anti-D de 2 a 4 semanas después de la vacunación con virus vivos, la eficacia de estas vacunas puede disminuir.

Interferencia con pruebas serológicas

Después de la administración de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de los distintos anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede dar lugar a falsos positivos en pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, como A, B, Rh (C), Rh (D) puede interferir en algunos análisis serológicos para anticuerpos eritrocitarios como el de antiglobulina (prueba de Coombs), especialmente en los neonatos Rh (D) positivos cuyas madres hayan recibido profilaxis antes del parto.

9. EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con Rhophylac en animales. Sin embargo, la experiencia clínica con las gammaglobulinas anti-D sugieren que no son de esperar efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Embarazo

Este medicamento se emplea durante el embarazo.

No se observaron efectos adversos relacionados con Rhophylac 300 mcg en ninguno de los recién nacidos de 432 mujeres a las que se administró el producto antes del parto.

Lactancia

Este medicamento puede usarse durante el período de lactancia.

Las inmunoglobulinas se excretan con la leche materna. No se han notificado reacciones adversas de niños nacidos de 256 mujeres que habían recibido Rhophylac 300 mcg después del parto.

10. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Rhophylac no influye sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

11. REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves observadas durante el tratamiento son reacciones de hipersensibilidad o alérgicas que en raras ocasiones pueden dar lugar a una caída brusca de la presión arterial y shock anafiláctico, incluso si el paciente no ha mostrado hipersensibilidad en administraciones anteriores.

Cuando la inmunoglobulina anti-D es administrada vía intramuscular, se puede observar dolor local y aumento de la sensibilidad en el lugar de la inyección.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han reportado a partir de 592 pacientes participantes en ensayos clínicos, así como en la experiencia posterior a la comercialización. La siguiente tabla muestra un resumen categorizado según la clasificación de órganos y sistemas definida en el MedDRA (COS y término preferido). La frecuencia de cada reacción se ha evaluado de acuerdo con los siguientes criterios: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$).

| Clasificación de órganos y sistemas MedDRA | Reacción adversa (RA) | Frecuencia de la RA |
|--|--|----------------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico | Reacciones de hipersensibilidad, choque anafiláctico | Rara |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Poco frecuente |
| Trastornos cardíacos | Taquicardia | Rara |
| Trastornos vasculares | Hipotensión | Rara |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea | Rara |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas, vómitos | Rara |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Reacción cutánea, eritema, prurito | Poco frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Artralgia | Rara |

| | | |
|---|--|----------------|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fiebre, malestar general, escalofrío | Poco frecuente |
| | Lugar de la inyección: hinchazón, dolor, eritema, induración, calor, prurito, erupción | Rara |

Se han presentado reportes espontáneos de hemólisis intravascular grave con la administración intravenosa de anti-D a pacientes con PTI, Rh (D) positivos. También se ha reportado hemolisis con resultado de fallecimiento.

Se desconoce la frecuencia exacta de esta reacción adversa.

Para consultar la información de seguridad con respecto a los agentes transmisibles, ver la sección “Advertencias y precauciones”.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite el monitoreo continuo de la relación riesgo / beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

12. SOBREDOSIS

No se dispone de datos sobre la sobredosificación y sus consecuencias son desconocidas.

13. PROPIEDADES/EFECTOS

Código ATC: J06BB01.

Grupo farmacoterapéutico: sueros e inmunoglobulinas: inmunoglobulina anti-D (Rh).

Mecanismo de acción/Farmacodinamia

Rhophylac contiene anticuerpos específicos IgG contra el antígeno Rh (D) de eritrocitos humanos.

Prevención de la isoimmunización Rh (D)

Durante el embarazo, y especialmente durante el parto, los eritrocitos fetales pueden ingresar en el sistema circulatorio de la madre. Cuando la madre es Rh (D) negativa y el feto es Rh (D) positivo, la madre puede inmunizarse frente al antígeno Rh (D) y producir anticuerpos anti-Rh (D) que atraviesan la placenta y puede presentarse la enfermedad hemolítica del recién nacido. La inmunización pasiva con inmunoglobulina anti-D previene la inmunización Rh (D) en más de un 99% de los casos, siempre y cuando se administre una dosis suficiente de inmunoglobulina anti-D lo más pronto posible tras la exposición a eritrocitos fetales Rh (D) positivos.

Se desconoce el mecanismo por el cual la inmunoglobulina anti-D suprime la inmunización a los eritrocitos Rh (D) positivos. Sin embargo, la supresión puede relacionarse con la depuración de los eritrocitos Rh (D)

positivos de la circulación antes de alcanzar los sitios inmunocompetentes. También podría deberse a mecanismos más complejos que involucran el reconocimiento del antígeno extraño y la presentación del antígeno por parte de las células apropiadas en los sitios específicos en presencia o ausencia de anticuerpos.

En ensayos clínicos con varones voluntarios sanos Rh (D) negativos, la administración intravenosa e intramuscular de Rhophylac tuvo como resultado una depuración eficaz de eritrocitos Rh (D) positivos de la circulación. Mientras que la administración intravenosa de Rhophylac ocasionaba un inicio inmediato de la desaparición de los eritrocitos Rh (D) positivos, en la administración intramuscular este efecto se instauraba más tarde, ya que primero debía absorberse la IgG anti-D desde el punto de inyección. En promedio, el 70 % de los eritrocitos Rh (D) positivos inyectados fueron eliminados a las 2 horas de la administración intravenosa de Rhophylac y un porcentaje similar se eliminó a las 12 horas tras la administración intramuscular.

Eficacia clínica

La eficacia, seguridad y farmacocinética de Rhophylac están respaldadas por los resultados de 3 estudios clínicos que han demostrado que la administración de Rhophylac antes y después del parto previene de manera eficaz la inmunización Rh (D). En uno de los estudios clínicos, 139 sujetos, recibieron 200 µg (1000 UI) de Rhophylac posterior al parto. En los otros dos estudios clínicos, se administraron 300 µg (1500 UI) de Rhophylac antes del parto en 408 sujetos y además posterior al parto (entre 6 y 11 meses después del nacimiento) a 256 sujetos, de los mismos que dieron a luz a un bebé Rh (D) positivo. Ninguna de las mujeres embarazadas incluidas en estos estudios desarrolló anticuerpos contra el antígeno Rh (D). En dos ensayos clínicos con mujeres Rh (D) negativas se administró Rhophylac en la 28ª semana de embarazo y en un plazo de 72 horas tras el nacimiento de un bebé Rh (D) positivo. A 207 sujetos se les administró la dosis preparto de Rhophylac 300 por vía intravenosa, mientras que 201 sujetos recibieron la dosis por vía intramuscular. En más del 99% de los casos, el método de administración antes y después del parto fue el mismo.

No se han realizado estudios clínicos con Rhophylac a dosis menores de 200 µg (1000 UI).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rhophylac en pacientes pediátricos después de la transfusión incompatible de sangre Rh(D) positiva u otros productos que contengan eritrocitos Rh(D)-positivos.

14. FARMACOCINÉTICA

Absorción y distribución

Los niveles de anticuerpos son detectables aproximadamente 4 horas después de la administración intramuscular. La inmunoglobulina anti-D humana para administración intramuscular se absorbe lentamente en la circulación del paciente y alcanza un nivel máximo tras un intervalo de 2 a 3 días. Los niveles de

anticuerpos son detectables inmediatamente después de la administración intravenosa. La IgG se distribuye rápidamente entre el plasma y el fluido extravascular. Dos a 3 semanas después de la administración, los niveles séricos se aproximan entre sí y la diferencia entre los dos métodos de administración ya no puede ser detectada.

Eliminación

La inmunoglobulina anti-D humana presenta una vida media de aproximadamente 3 a 4 semanas. Puede haber una variación individual de esta vida media de un paciente a otro. El promedio de la vida media en el sistema circulatorio de mujeres embarazadas con niveles normales de IgG fue de 17 días.

Las inmunoglobulinas IgG y sus complejos se catabolizan en las células del sistema reticuloendotelial.

15. DATOS PRECLÍNICOS

Debido a la inducción de anticuerpos y a la interferencia que se produce, existen datos preclínicos limitados en relación con la inmunoglobulina anti-D.

No se han realizado ni pueden realizarse pruebas de toxicidad de dosis repetidas, ni estudios de toxicidad embrionofetal. De igual manera, no se han estudiado los efectos mutagénicos de las inmunoglobulinas.

16. OTRA INFORMACIÓN

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, Rhophylac no debe mezclarse con otros medicamentos.

Vida útil del producto

3 años

Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar en refrigeración (entre +2 °C y +8 °C). No congelar.

Conservar la jeringa (en el blíster en el que viene suministrada) dentro de la caja exterior para protegerla de la luz.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la jeringa y en la caja exterior.

Naturaleza y contenido del envase

Jeringa de vidrio (vidrio de Tipo I de acuerdo con la Farmacopea Europea) prellenada con 2 ml de solución inyectable (1500 UI de IgG anti-D).

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

Rhophylac debe llevarse a temperatura ambiente (25°C) antes de usarse.

Antes de la administración, Rhophylac se debe revisar visualmente para comprobar que no haya partículas ni ninguna alteración del color. La solución debe ser clara o ligeramente opalescente. No administrar soluciones turbias o que presenten sedimentos.

Utilizar una única vez (una jeringa por paciente).

La eliminación del medicamento y de los materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

17. ENVASES

2 ml (300 µg) de solución en una jeringa prellenada con 1 aguja para inyección.

18. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto de 2019.

19. RESPONSABLE DE LA FABRICACIÓN

CSL Behring AG

Berna, Suiza

Nota: Rhophylac® es una marca comercial de CSL Behring AG registrada en muchos países.