

# ZLB Behring

## RHOPHYLAC™

imunoglobulina anti-Rh<sub>0</sub> (D)  
Solução Injetável

### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Rhophylac, é uma solução para injeção intramuscular e intravenosa, contendo imunoglobulinas humana e enriquecida com anticorpos Anti-Rh<sub>0</sub> (D). Apresenta-se na forma de seringas pré-enchidas em duas concentrações 200 µg (1000 U.I.) e 300 µg (1500 U.I.) de anticorpos Anti-Rh<sub>0</sub> (D), em 2 mL de solução.

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

#### COMPOSIÇÃO

Cada seringa de 2 mL de Rhophylac 200 µg (1000 U.I.) contém:

Imunoglobulina Anti-Rh <sub>0</sub> (D)	180–266 µg (1.000UI)
Total de Proteínas	≤ 50 mg
Imunoglobulina G Humana	≥ 95%
Albumina Humana	18–28 mg
Glicina	35,2–47,2 mg
Cloreto de Sódio	≤ 250 mmol/L

Cada seringa de 2 mL de Rhophylac 300 µg (1500 U.I.) contém:

Imunoglobulina Anti-Rh <sub>0</sub> (D)	270–400 µg (1500 UI)
Total de Proteínas	≤ 60 mg
Imunoglobulina G Humana	≥ 95%
Albumina Humana	18–28 mg
Glicina	35,2–47,2 mg
Cloreto de Sódio	≤ 250 mmol/L

#### VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Rhophylac 200/300 µg (1000/1500 U.I.) deve ser administrado por via intramuscular ou intravenosa.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Farmacodinâmica:

Em mães Rhesus (D)-negativas, Rhophylac 200/300 µg (1000/1500 U.I.) previne a formação de anticorpos contra os eritrócitos fetais Rhesus (D)-positivo. O mecanismo provavelmente envolve a ligação dos anticorpos Anti-Rh<sub>0</sub> (D) ao antígeno Rh(D) do eritrócito Rhesus (D)-positivo e a subsequente fagocitose do complexo antígeno-anticorpo por monócitos fagocitários, essencialmente no baço. Desta forma, uma resposta imune em Rhesus (D)-negativo, não sensibilizada anteriormente é prevenida.

##### Farmacocinética:

O ingrediente ativo de Rhophylac 200/300 µg (1000/1500 U.I.) é nativo, ou seja, imunoglobulina humana (≥ 95% IgG). Imediatamente após a administração intravenosa, 100% da dose administrada está presente na circulação. Subseqüentemente um processo de partição entre os compartimentos intra e extravascular acontece, o qual alcança o equilíbrio depois de aproximadamente 6 dias.

A meia-vida biológica da imunoglobulina para aplicação intravenosa é aproximadamente 21 dias. Os parâmetros farmacocinéticos de Rhophylac 200/300 µg (1000/1500 U.I.) depois de administração i.m. ou i.v. anteparto ou pós-parto durante a profilaxia de sensibilização Rhesus não foram determinados. Após injeção i.m., o título de IgG Anti-Rh<sub>0</sub> (D) cresce vagarosamente. O nível máximo plasmático depois de 2–4 dias seguido da administração de 250 µg (1250 U.I.) de IgG Anti-Rh<sub>0</sub> (D) é relatado.

Foi demonstrado em um estudo clínico (Fase I) que a administração intravenosa de uma dose de Rhophylac 200 µg (1000 U.I.) dois dias após a injeção de 5 mL de eritrócitos Rhesus (D)-positivo, resultou na redução de eritrócitos Rhesus (D)-positivo em 90% dentro de duas horas. A IgG Anti-Rh<sub>0</sub> (D) atravessa a placenta mas não é excretada no leite materno. Foi demonstrado que não há risco de autoimunização após a administração de imunoglobulinas.

##### Cinética em situações clínicas especiais:

Os dados não indicam que as propriedades farmacocinéticas da IgG Anti-Rh<sub>0</sub> (D) são modificadas em caso de dano renal (ver reações adversas) ou aumento da idade. A meia-vida biológica depende do nível plasmático de IgG, isto é, pode subir para 70 dias em pacientes com hipogamaglobulinemia e diminuir para 11 dias em pacientes com hipergamaglobulinemia.

#### INDICAÇÕES:

Profilaxia de imunização Rh(D) em mulheres Rh(D) negativas. A imunoglobulina Anti-Rh<sub>0</sub> (D) é administrada para a prevenção da imunização Rh(D), se esta for demonstrada, ou se for suspeitada, na qual eritrócitos fetais têm

entrado na circulação da mãe. O tratamento não é necessário quando é assegurado que a criança e os pais são Rh(D) negativos. Critérios para uma incompatibilidade Rhesus na gravidez e a administração de imunoglobulina Anti-Rh<sub>0</sub> (D) são: a) A mãe ser Rh(D)-negativa; b) A criança ser Rh(D)-positiva, ou Rh(D<sup>iso</sup>)-positivo, ou quando o tipo de Rhesus não for conhecido.

- Profilaxia de rotina anteparto: Para prevenir a imunização devido a uma hemorragia feto-maternal espontânea durante o último trimestre de gravidez.
- Profilaxia pós-parto: Para prevenir a imunização da mãe Rh(D)-negativa após o parto de uma criança Rh(D)-positiva.
- Complicações na gravidez: Intervenções durante a gravidez, como diagnose pré-natal invasiva (ex: amniocentese, amostragem da vilosidade coriônica, amostragem do sangue fetal) ou outros procedimentos intra-uterinos e aborto terapêutico. Incidentes durante a gravidez, tais como hemorragia anteparto, aborto espontâneo, gravidez com ruptura tubal, gravidez ectópica, natimortos, morte intra-uterina e trauma abdominal.

#### Indicações Terapêuticas Complementares

Tratamento de pessoas Rh(D)-negativas após transfusão incompatível de sangue Rh(D)-positivo ou concentrado de eritrócitos.

Prevenção de imunização em pessoas Rh(D)-negativas, as quais por qualquer motivo receberam sangue ou componentes de sangue contendo células vermelhas Rh(D)-positivas.

#### CONTRA-INDICAÇÕES:

Rhophylac é contra-indicado nos seguintes casos:

- Em pacientes que possuem reações gerais sérias na administração intravenosa ou intramuscular de imunoglobulina humana.
- Pacientes com deficiência seletiva de IgA e anticorpos circulantes contra IgA.
- Em pessoas com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação.
- A via de administração intramuscular é contra-indicada em pacientes com trombocitopenia ou outras desordens hemostáticas.

#### MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Devem ser observados cuidados de assepsia durante toda a manipulação do medicamento até o término da injeção. Este medicamento destina-se a uma única dose. Portanto, qualquer material ou solução não utilizados devem ser descartados de maneira segura.

#### ADMINISTRAÇÃO

Solução injetável: Rhophylac 200/300 µg (1000/1500 U.I.) deve ser administrado por via intramuscular ou por via intravenosa.

No caso de distúrbios de coagulação, onde injeções intramusculares são contra-indicadas, Rhophylac 200/300 µg (1000/1500 U.I.) deve ser administrado intravenosamente. Se grandes doses (> 5mL) forem requeridas para administração por via intramuscular, é aconselhável administrá-la em doses divididas e em diferentes locais.

Rhophylac 200/300 µg (1000/1500 U.I.) deve estar à temperatura ambiente ou à temperatura do corpo antes do uso e deve ser administrado vagarosamente por via intravenosa ou via intramuscular.

#### POSOLOGIA

A princípio, ambas vias de administração intramuscular e intravenosa podem ser usadas para prevenção de imunização Rh (D).

Após injeção intravenosa a dose total está instantaneamente disponível, enquanto que após a administração intramuscular, a imunoglobulina Anti-Rh<sub>0</sub> (D) gradualmente entra na circulação. A administração intravenosa é recomendada onde uma ação imediata da dose total é desejável, isto é, em muitos casos conhecidos como FMH (Hemorragia Feto-maternal) depois do parto ou outros eventos de risco associados com a extensa FMH (ex: partos traumáticos incluindo corte cesariano, natimortos, morte intra-uterina, trauma abdominal durante o terceiro semestre). A administração intravenosa é também recomendada se grandes volumes de imunoglobulina Anti-Rh<sub>0</sub> (D) necessitam ser administrados, ex: transfusões incompatíveis de sangue Rh(D)-positivo ou concentrados de eritrócitos.

O risco de imunização aumenta com a extensão e a frequência de FMH é mais alta na última gravidez e no parto, quando o feto está totalmente desenvolvido e o volume fetoplacentar é bem grande. Entretanto, < 1% das mulheres têm um FMH > 4mL de células vermelhas sanguíneas fetais no parto. Vinte microgramas de imunoglobulina Anti-Rh<sub>0</sub> (D) neutralizam 1 mL de células vermelhas do sangue Rh(D)-positivas. Doses simples de 200 µg e 300 µg (1000 e 1500 U.I.) são desta forma suficientes para neutralizar um FMH de 10 mL e 15 mL de células vermelhas do sangue Rh(D)-positivo, respectivamente, e protegeria a vasta maioria das mulheres Rh(D)-negativas.

Em caso de conhecimento ou suspeita de FMH o número de células vermelhas do sangue fetal na circulação materna deve ser determinado pelo teste de Kleihauer ou vazão citométrica. Se um excesso de hemorragia transplacentar é detectado, uma quantidade extra de imunoglobulina Anti-Rh<sub>0</sub> (D) (100 U.I. por cada 1 mL de células vermelhas de sangue fetal) deve ser administrada preferencialmente por via intravenosa. Se o teste não é possível e um excesso de FMH não pode ser excluído, uma dose adicional, preferivelmente 300 µg (1500 U.I.), deve ser aplicada.

**Prevenção de imunização Rh(D) em mulheres Rh(D)-negativas:**

- Profilaxia de rotina anteparto: A dose recomendada é de 300 µg (1500 U.I.) por injeção intravenosa ou intramuscular nas semanas 28 e 30 de gestação.
- Profilaxia pós-parto: Pelo menos 200 µg (1000 U.I.) devem ser administrados por injeção intravenosa ou intramuscular logo após o parto e não excedendo 72 horas pós-parto.
- Profilaxia seguida de complicações na gravidez:
  1. Intervenções e acidentes que ocorreram na 12ª semana de gestação: Pelo menos 200 µg (1000 U.I.) devem ser administrados por injeção intramuscular ou intravenosa assim que possível e não ultrapassar 72 horas depois do evento de risco para a administração.
  2. Intervenções e acidentes que ocorreram após a 12ª semana de gestação: Pelo menos 300 µg (1500 U.I.) devem ser administrados por injeção intramuscular ou intravenosa assim que possível e não ultrapassar 72 horas depois do evento de risco para a administração.
  3. Amostragem da Vilosidade Coriônica: Independente do período da intervenção, pelo menos 200 µg (1000 U.I.) devem ser administrados por injeção intravenosa ou intramuscular logo que possível e não excedendo 72 horas após o evento de risco.

**Transfusões Incompatíveis:**

A dose recomendada é de 20 µg (100 U.I.) de imunoglobulina Anti-Rh<sub>0</sub> (D) por 2 mL de sangue Rh(D)-positivo transfundido ou por 1mL de concentrado eritrocitário. A administração intravenosa é recomendada. Se administrado por via intramuscular, altas doses devem ser aplicadas por um período de vários dias. A administração de uma quantidade total de 3000 µg (15000 U.I.) será suficiente, mesmo se for feita uma transfusão de mais de 300mL de sangue Rh(D) positivo.

**ADVERTÊNCIAS**

Quando se deseja tratar pacientes com hipogamaglobulinemia conhecida ou deficiência seletiva de IgA, o médico deve contrabalançar os benefícios do tratamento com Rhophylac contra o aumento no risco de reações alérgicas anafiláticas. A concentração de IgA no Rhophylac está abaixo do limite de detecção de 5 µg/mL. No entanto, o produto pode conter traços de IgA. Embora a imunoglobulina anti-D seja usada de forma bem sucedida para tratar pacientes com deficiência de IgA, indivíduos com deficiência em IgA possuem potencial para o desenvolvimento de anticorpos contra IgA e podem desenvolver reações anafiláticas após administração de componentes do sangue contendo IgA. Quando tais reações ocorrerem ou estiverem sob suspeita, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

No decorrer do tratamento, com imunoglobulina Anti-Rh<sub>0</sub> (D), de pacientes Rhesus positivo com trombocitopenia púrpura, a hemólise foi observada, a qual em alguns casos representou perigo de vida. As medidas de precaução se aplicam tanto para crianças como também para adultos.

No caso de uso pós-parto, a imunoglobulina anti-Rh<sub>0</sub> (D) é para administração maternal. Não deve ser administrada ao recém-nascido.

O produto não é para uso em indivíduos Rh(D)-positivos.

Os pacientes devem ser observados por um período de 20 minutos após administração.

**Informação sobre segurança em relação aos agentes transmissíveis**

Medidas padrões para prevenir as infecções, que resultam do uso de produtos preparados a partir do sangue ou plasma humano, incluem a seleção de doadores, seleção de doações individuais e pools de plasma para marcadores específicos de infecção e inclusão de etapas eficazes na produção para a inativação/remoção viral. Mas, quando produtos preparados a partir do sangue ou plasma humano são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica para os vírus emergentes ou desconhecidos e outros patógenos.

As medidas tomadas são consideradas efetivas para vírus encapsulados, tais como o HIV, HBV e HCV. Elas podem ser de valor limitado contra os vírus não encapsulados, tais como HAV ou parvovirus B19.

Há relatos de experiência clínica considerando a ausência de transmissão de hepatite A ou do parvovirus B19 com imunoglobulinas e é também presumido que o conteúdo de anticorpo tem uma contribuição importante para a segurança viral. É recomendado que durante todo o tempo que Rhophylac é administrado ao paciente, o nome e número do lote do produto sejam registrados a fim de manter uma ligação entre o paciente e o lote do produto.

**Uso na gravidez e lactação:**

Gravidez Categoria C. Nenhum estudo controlado em animais ou em mulheres grávidas está disponível. Sob estas circunstâncias, este produto deve ser administrado somente se o benefício potencial exceder o risco para o feto. Entretanto, experiências de longa data com produtos de imunoglobulina Anti-Rh<sub>0</sub> (D) demonstraram o benefício do tratamento.

Imunoglobulina Anti-Rh<sub>0</sub> (D) pode ser indicada nos três últimos meses de gravidez para o tratamento de uma transfusão feto-maternal severa: não existem indicações datadas de hemólise em crianças. Como a imunoglobulina Anti-Rh<sub>0</sub> (D) não é secretada no leite, nenhuma precaução particular é necessária na lactação.

**Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas**

Não há evidências que o uso de Imunoglobulina Humana diminua a capacidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas.

**Uso em Idosos, crianças e outros grupos de risco**

A administração de Imunoglobulina Humana em idosos, obesos e pacientes com insuficiência renal deve ser feita com muito cuidado para se evitar a superdose.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A administração de imunoglobulina pode prejudicar a eficácia de vacinas virais tais como sarampo, caxumba, rubéola ou varicela durante um período de tempo de seis semanas a seis meses. Desta forma, vacinações devem ser adiadas. Caso a vacinação deva ser realizada, sua eficácia deve ser testada.

**Interações medicamentosas e outras formas de interação:** imunoglobulina humana não apresenta interações com outros medicamentos conhecidos até o momento. Entretanto, é aconselhável não misturá-lo a outros medicamentos ou líquidos de infusão ou sangue.

**Vacinas de Vírus Vivos Atenuados:** a administração de imunoglobulina humana pode diminuir a eficácia de vacinas de vírus vivos atenuados, tais como; sarampo, rubéola, caxumba e catapora, por períodos de 6 semanas a 3 meses. Com o uso de altas doses, este efeito pode persistir por mais de um ano.

**Interferências com testes sorológicos:** após a infusão de Imunoglobulina Humana, o aumento transitório dos vários anticorpos transferidos passivamente para o sangue do paciente pode levar a resultados positivos enganosos em testes sorológicos. Os resultados de tipagem sanguínea e teste de anticorpos em neonatos, incluindo o Coombs ou teste antiglobulina, pode ser afetado significativamente pela administração de imunoglobulina Anti-Rh<sub>0</sub> (D).

**REAÇÕES ADVERSAS**

Como geralmente ocorre na administração de preparações de imunoglobulina, reações alérgicas moderadas e passageiras, incluindo as sensações de calor, dor de cabeça, calafrios e náuseas, podem ocorrer ocasionalmente. Muito raramente, algumas reações podem levar a choque anafilático, particularmente com deficiência em IgA ou em pacientes com anticorpos contra IgA. O tratamento consiste na terapia usual de choque. No caso de administração intramuscular, desconforto no local da injeção ou um aumento transitório na temperatura podem ocorrer. Em casos raros, uma crise meningítica asséptica e disfunção renal (desde um elevado nível de creatinina no soro a uma severa deficiência renal) foram observados. Entretanto, esses eventos adversos foram observados somente na administração de altas doses de imunoglobulina.

**SUPERDOSE**

Nenhuma informação sobre superdosagem está disponível. Pacientes que receberam uma transfusão incompatível, os quais recebem grandes doses de imunoglobulina Anti-Rh<sub>0</sub> (D), devem ser monitorados clinicamente e para os parâmetros biológicos devido ao risco de reação hemolítica. Em outros indivíduos Rh-negativos a superdosagem não deve levar a efeitos indesejáveis mais frequentes ou severos do que aqueles que ocorrem em dose normal.

**ARMAZENAGEM**

O medicamento deve ser conservado em sua embalagem original, sob temperatura entre 2 °C a 8 °C, protegido da luz. Não congelar.

O prazo de validade da imunoglobulina Anti-Rh<sub>0</sub> (D) é de 36 meses a partir de sua data de fabricação impressa na embalagem externa (vide rótulo e cartucho).

**USO RESTRITO A HOSPITAIS****VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Registro no M.S. n.º: 1.2361.0048

Farmacêutica Responsável:

Margareth M. B. Fortes - CRF-SP: 13.785

Fabricado por:

ZLB Behring AG

Wankdorfstrasse 10

3000 Bern 22 - Suíça

Importado e Distribuído com Exclusividade por:

Meizler Biopharma S.A.

Endereço: Alameda Juruá, 149-Alphaville

CEP: 06455-901 - Barueri - SP

C.N.P.J.: 64.711.500/0001-14

Nº lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

**SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor**  
**0800-16-66-13**

  
**Meizler**  
BIOPHARMA S/A