



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0967

BUENOS AIRES, 26 ENE. 2017

VISTO el Expediente N° 1-47-14117-15-4 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CSL BEHRING S.A. solicita la autorización de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: RHOPHYLAC 300 / INMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI D, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 53.575.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N°6077/97.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, ley de Medicamentos 16.463, decreto 150/92.

Que a fojas 74 a 75 y 78 a 79 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **0967**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1.490/92 y 101 de fecha de 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase los nuevos prospectos e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada RHOPHYLAC 300 / INMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI D, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 53.575.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.575 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-14117-15-4

DISPOSICIÓN N°

0967

mdg

-2-

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos,
 Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición
0967
 N°..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la
 Especialidad Medicinal N° 53.575 y de acuerdo a lo solicitado por la firma CSL
 BEHRING S.A., del producto inscripto en el Registro de Especialidades
 Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: RHOPHYLAC 300 / INMUNOGLOBULINA HUMANA
 ANTI D

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0574/07

Tramitado por expediente N° 1-47-16467/06-5

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
PROSPECTOS e INFORMACION PARA EL PACIENTE	Anexo de Disposición N° 0574/07	Prospectos: Original: fojas 14 a 23 Duplicado: fojas 24 a 33 Triplicado: fojas 34 a 43 Se desglosan: fojas 14 a 23 Información para el paciente: Original: fojas 53 a 59 Duplicado: fojas 60 a 66 Triplicado: fojas 67 a 73 Se desglosan: fojas 53 a 59

Handwritten signature and mark



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma CSL BEHRING S.A., titular del Certificado de Autorización N° 53.575 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de...**26 ENE. 2017.**

Expediente N° 1-47-14117-15-4

DISPOSICION N°

0967

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

26 ENE. 2017

Rhopylac



PROYECTO DE PROSPECTO

0967

Rhopylac® 300
Inmunoglobulina humana anti-D*

Forma farmacéutica

Solución inyectable IV o IM

Origen Biológico

Industria Suiza

Venta bajo receta

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

Albúmina humana	10 mg/ml
Glicina	20,6 mg/ml
Cloruro de sodio	≤ 250 mmol/l

Rhopylac no contiene conservantes.

Solución para inyección intravenosa o intramuscular en una jeringa precargada.

Cada 2 ml de solución en una jeringa precargada contienen:

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

Rhopylac es una solución de inmunoglobulina transparente, entre incolora y de color amarillo pálido. La solución es ligeramente hipertónica. Rhophylac tiene una osmolalidad de al menos 240 mOsmol/kg.

9

Fernando E. Beraza
Director Médico
CSL Behring SA.
MN 13031 Mx 17392



0967

ACCION TERAPEUTICA

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

Código ATC: J06BB01.

INDICACIONES:

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

Profilaxis preparto:

- Profilaxis preparto prevista
- Aborto o amenaza de aborto, embarazo ectópico o mola hidatídica
- Hemorragia transplacentaria (HTP) como consecuencia de una hemorragia preparto (HPP), amniocentesis, toma de muestras de las vellosidades coriónicas o intervenciones ginecológicas, como versión cefálica externa o trauma abdominal.

Profilaxis postparto:

- Parto de bebés Rh(D) positivos (D, Ddébil, Dparcial)

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

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinamicas

Mecanismo de acción/Efectos farmacodinámicos

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

Durante el embarazo y especialmente durante el parto, los eritrocitos fetales pueden penetrar en el sistema circulatorio de la madre. Cuando la madre es Rh(D) negativa y el feto es Rh(D) positivo, las madres pueden inmunizarse frente al antígeno Rh(D) y producir anticuerpos anti-Rh(D) que atraviesan la placenta y pueden ocasionar enfermedades hemolíticas en el neonato. 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 suficientemente pronto 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 eliminación de los eritrocitos de la circulación antes de alcanzar los sitios inmunocompetentes. También podría deberse

Fernando E. Beraza
Director Técnico
CSL Behring
MN. 13031 MP 17392

0967



a mecanismos más complejos que involucrarían 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, en la administración intramuscular este efecto se instauraba más tarde, ya que primero debía absorberse la inmunoglobulina anti-D desde el punto de inyección. En promedio, el 70 % de los eritrocitos inyectados fueron eliminados a las 2 horas de la administración intravenosa de Rhophylac y un porcentaje similar se detectó a las 12 horas tras la aplicación 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 anterior y posterior al parto previene de manera eficaz la inmunización Rh(D). En uno de los estudios clínicos, 139 pacientes, por protocolo, recibieron 200 µg (1000 UI) de Rhophylac posterior al parto. En los otros dos estudios clínicos, se administraron 300 µg (1500 UI) de Rhophylac anterior al parto en 446 pacientes, por protocolo, y además posterior al parto (entre 6 y 11 meses después del nacimiento) en 256 de los mismos que dieron nacimiento a un bebé Rh(D) positivo. Ninguno de los pacientes incluidos en estos estudios desarrollaron 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 222 mujeres se les administró la dosis preparto de Rhophylac 300 por vía intravenosa, mientras que 224 mujeres 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.

Propiedades farmacocinéticas

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 receptor y alcanza un nivel máximo tras un retraso 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.

Página 5
Fernando E. Borra
Director Técnico
CSL Behring S.A.
MN 13031 MP 17392

0967



Eliminación

La inmunoglobulina anti-D humana presenta una semivida de aproximadamente 3 a 4 semanas. Puede haber una variación individual de esta semivida de un paciente a otro. La semivida 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.

DATOS PRECLÍNICOS

Debido a la formación de anticuerpos y a la interferencia que se produce, existen datos preclínicos limitados relacionados con la inmunoglobulina anti-D. No se han realizado ni pueden realizarse pruebas de toxicidad de dosis repetidas, ni estudios de toxicidad embriofetal. De igual manera, no se han estudiado los efectos mutagénicos de las inmunoglobulinas.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

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

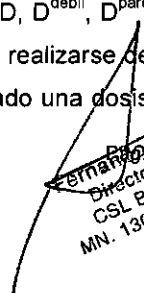
Se debe determinar la dosis de inmunoglobulina anti-D conforme al nivel de exposición a eritrocitos Rh(D) positivos y en función del conocimiento de que 0,5 ml de concentrado de eritrocitos Rh(D) positivos o 1 ml de sangre Rh(D) positiva se neutraliza en aproximadamente 10 µg (50 UI) de inmunoglobulina 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 preparto prevista:
 - Una sola dosis de 300 µg entre las 28 y 30 semanas de gestación.
 - Profilaxis antenatal en 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 por vía intravenosa o intramuscular tan pronto como sea posible en un plazo de 72 horas tras el parto 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


 Fernando E. Beraza
 Director Técnico
 CSL Behring S.A.
 MN. 13031 MP 17392



profilaxis parto y aun si se puede demostrar la presencia de actividad residual de la profilaxis parto 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 (20 µg/100 UI por cada ml de eritrocitos fetales) según esté indicado.

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 deben 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 IU) 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.

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, deberá determinarse la dosis adecuada 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, deberá determinarse la dosis adecuada consultándolo con un especialista en transfusiones sanguíneas.

Método de administración

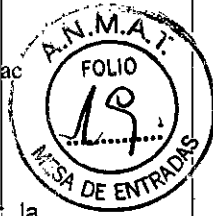
Al igual que con todos los productos sanguíneos, los pacientes deberán observarse durante al menos 20 minutos después de la administración de Rhophylac.

Rhophylac puede administrarse mediante inyección intravenosa lenta o intramuscular. En casos de trastornos hemorrágicos en los que la aplicación intramuscular esté contraindicada, Rhophylac deberá

Pag. 5 de 10
Fernando E. Beráez
Director Técnico
CSL Behring S.A.
MN. 13031 MP 17392

9

0967



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.

Pacientes con sobrepeso

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

Instrucciones para uso, manipulación y eliminación

Rhophylac debe llevarse a temperatura ambiente o corporal 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.

Producto unidosis (una jeringa por paciente).

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

Incompatibilidades

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

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.

Advertencias y precauciones

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

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

Hipersensibilidad/Anafilaxia


Fernando E. Berraza
Director Técnico
CSL Behring S.A.
MN. 24021 MP. 17392
6 de 10

9



Pueden presentarse reacciones alérgicas a la inmunoglobulina anti-D incluso en pacientes que hayan tolerado previamente las administraciones. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos prematuros de una reacción de hipersensibilidad, que incluyen ronchas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. El tratamiento a instaurar depende de la naturaleza y gravedad del efecto adverso. En caso de choque anafiláctico, deberán seguirse las medidas estándar vigentes para su tratamiento. De presentarse síntomas de una reacción alérgica o anafiláctica se interrumpirá de inmediato la administración.

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 sopesar el beneficio del tratamiento con Rhophylac frente al riesgo potencial de desarrollar reacciones de hipersensibilidad.

Reacciones hemolíticas

A los pacientes que se les administre una transfusión incompatible que reciban dosis muy grandes de inmunoglobulina anti-D se les debe supervisar clínicamente y mediante la determinación de parámetros biológicos debido al riesgo de que se manifieste 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 .

Información sobre seguridad en relación con agentes transmisibles

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 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

Fernando E. Benza
Director Técnico
CSL Behring S.A.
MN. 13031 000 17392

0967



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 en anticuerpos representa una contribución importante a la seguridad vírica.

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

Interacciones

Vacunas de virus vivos atenuados

La inmunización activa con vacunas de virus vivos (p. ej., paperas, sarampión, rubeola y 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 en las 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 de eritrocitos, como A, B, C, D puede interferir en algunos análisis serológicos para anticuerpos de eritrocitos como el de antiglobulina (prueba de Coombs), especialmente en los neonatos Rh(D) positivos cuyas madres hayan recibido profilaxis de parto.

Embarazo y lactancia

Este medicamento se emplea durante el embarazo y tras el parto.

Este medicamento puede utilizarse durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Fernando F. Belaza
Director Técnico
CSL Behring S.A.
MN. 13098 de 10
8 de 10

9

0967



Con la administración intramuscular de inmunoglobulinas anti-D se puede presentar dolor local y molestia en el lugar de la administración.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han observado en 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. 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 $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación por 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 ha comunicado de forma espontánea hemólisis intravascular grave con la administración intravenosa de anti-D a pacientes con PTI, Rh(D) positivos. Se han informado casos de hemólisis con consecuencia de muerte.

La frecuencia exacta de esta reacción adversa es de naturaleza desconocida.

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

0967

**Notificación de sospechas de reacciones adversas**

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD**Precauciones especiales de conservación**

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 de la vista y del alcance 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 Clase I de acuerdo con la Farmacopea Europea) precargada con 2 ml de solución inyectable (1500 UI de IgG anti-D).

PRESENTACION

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 53575

Fabricado por: CSL Behring AG, Wankdorfstrasse 10, 3014 Berna, Suiza.

Importado por: CSL Behring S.A. Fray Justo Sarmiento 2350 Olivos. Buenos Aires. Argentina.

Director Técnico: Fernando Beraza. Farmacéutico.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: Octubre de 2015

Fernando E. Beraza
Director Técnico
CSL Behring S.A.
M.N. 42051 MP 17392

9

0967

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Rhophylac® 300 microgramos/2 ml de solución inyectable en jeringa precargada
Inmunoglobulina Humana Anti-D
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea todo el prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para su salud.

- Conserve este prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto Información para el paciente

1. Qué es Rhophylac 300 y para qué se utiliza.
2. Qué necesita saber antes de usar Rhophylac 300.
3. Cómo usar Rhophylac 300.
4. Posibles efectos adversos.
5. Como conservar Rhophylac 300.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES RHOPHYLAC 300 Y PARA QUE SE UTILIZA

Qué es Rhophylac 300

Este medicamento es una solución inyectable lista para usar, que se presenta en una jeringa precargada. La solución contiene proteínas especiales, aisladas del plasma sanguíneo humano. Estas proteínas pertenecen a la clase denominada "inmunoglobulinas", también denominadas anticuerpos. El principio activo de Rhophylac 300 es un anticuerpo específico denominado "inmunoglobulina anti-D (Rh)". Este anticuerpo actúa contra al factor Rhesus tipo D.

Qué es el factor Rhesus tipo D

Los factores Rhesus son características especiales de los glóbulos rojos humanos. Aproximadamente el 85% de la población presenta el denominado factor Rhesus tipo D (abreviado "Rh (D)"). Estas personas son denominadas *Rh (D) positivas*. Las personas que no poseen el factor Rhesus tipo D se denominan *Rh (D) negativas*.

Qué es la inmunoglobulina anti-D (Rh)

La inmunoglobulina Anti-D (Rh) es un anticuerpo, que actúa contra al factor Rhesus tipo D, producido por el sistema inmunitario humano. Cuando una persona Rh (D) negativa recibe


MARÍA SILVINA LÁZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

g

0967

sangre Rh(D) positiva, su sistema inmunitario reconocerá los glóbulos rojos Rh(D) positivos como "extraños" a su organismo e intentará destruirlos. Con este fin, el sistema inmunitario fabricará anticuerpos específicos contra al factor Rhesus tipo D. Este proceso se denomina "inmunización" y generalmente requiere de algún tiempo (2-3 semanas). Por lo tanto, los glóbulos rojos Rh(D) positivos no serán destruidos al momento del primer contacto, y no se observan, normalmente, signos o síntomas. Pero cuando la misma persona Rh(D) negativa recibe sangre Rh(D) positiva por segunda vez, los anticuerpos estarán "disponibles" y su sistema inmunitario destruirá los glóbulos rojos extraños inmediatamente.

Cómo actúa Rhophylac 300

Si una persona Rh(D) negativa recibe una cantidad suficiente de inmunoglobulina humana anti-D (Rh), puede prevenirse la isoimmunización contra al factor Rhesus tipo D. Para lograr esto, el tratamiento con Rhophylac 300 debe comenzar antes o lo antes posible después del primer contacto con los glóbulos rojos Rh(D) positivos. La inmunoglobulina anti-D (Rh) contenida en este medicamento destruirá los glóbulos rojos Rh(D) positivo extraños inmediatamente. Así, el sistema inmunitario de la persona no fabricará sus propios anticuerpos rápidamente.

Para qué se utiliza Rhophylac 300

Este medicamento se utiliza en dos situaciones diferentes:

A) Si usted es una mujer Rh (D) negativa, embarazada portadora de un bebé Rh(D) positivo

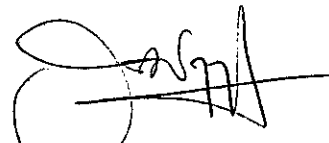
En esta situación especial usted puede ser inmunizada por los glóbulos rojos de su bebé que hayan pasado a su circulación sanguínea. Si esto ocurre, el primer bebé, generalmente, no es afectado y es completamente sano. Pero en el próximo bebé Rh (D) positivo, los anticuerpos maternos destruirían los glóbulos rojos del bebé durante el embarazo. Esto podría provocar complicaciones en el bebé, incluyendo su posible muerte.

Este medicamento también se utiliza si usted es una mujer Rh (D) negativa embarazada y se desconoce si su bebé es Rh (D) positivo.

Como mujer embarazada Rh (D) negativa, usted deberá recibir inmunoglobulinas anti-D(Rh) en las siguientes situaciones:

- cuando es portadora o acaba de tener un bebé Rh(D) positivo;
- cuando perdió un bebé Rh(D) positivo (aborto espontáneo, amenaza de aborto o aborto);
- cuando su embarazo es severamente complicado (embarazo ectópico o mola hidatídica);
- cuando es probable que los glóbulos rojos de su bebé han pasado a su circulación sanguínea (hemorragia transplacentaria como consecuencia de una hemorragia parto). Esto puede ocurrir, por ejemplo, cuando usted experimenta hemorragias vaginales durante el embarazo.
- cuando su médico necesite realizar métodos de pruebas para detectar malformaciones fetales (amniocentesis, biopsia coriónica);
- cuando su médico o partera necesita intentar mover al bebé desde el exterior (ej. versión externa del bebé u otros procedimientos obstétricos);
- cuando usted padece un accidente que daña su estómago o vientre (traumatismo abdominal).

J



MARÍA SILVINA LAZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

0967



(B) Usted es un adulto, niño o adolescente (0-18 años de edad) Rh(D) negativo, que recibió accidentalmente infusiones (transfusiones) Rh(D) positiva (transfusión incompatible). Esto también se aplica a cualquier producto sanguíneo que contenga glóbulos rojos Rh(D) positivos.

2. QUE NECESITA SABER ANTES DE USAR RHOPHYLAC 300

Lea esta sección detenidamente. La información ofrecida debe ser considerada tanto por usted y por su médico antes de que se le administre este medicamento.

No use Rhophylac 300

- si es alérgico (hipersensible) a inmunoglobulinas humanas o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (mencionados en la sección 6).
Informe a su médico o profesional de la salud antes del tratamiento, sobre cualquier medicamento que no haya tolerado bien con anterioridad.
- Usted no debe recibir inyecciones intramusculares si padece una reducción grave en el número de plaquetas (trombocitopenia) o cualquier otro trastorno de coagulación.
Informe a su médico o profesional de la salud antes del tratamiento si esto es aplicable a usted. En ese caso, este medicamento se le puede administrar únicamente como inyección intravenosa.

Precauciones y Advertencias

Informe a su médico o profesional de la salud antes de administrarse Rhophylac 300.

- Para proteger mujeres Rh(D) negativas después del parto de un bebé Rh(D) positivo, este medicamento debe administrarse siempre a la madre, no al bebé recién nacido.
- Este medicamento no es para usar en personas Rh(D) positivas.

Al interrumpir la administración puede requerirse

Rhophylac 300 puede provocar reacciones de hipersensibilidad (de tipo alérgico). En raras ocasiones, pueden ocurrir reacciones alérgicas como caída brusca de la presión arterial o shock (ver también sección 4 "Posibles efectos adversos") incluso si usted recibió inmunoglobulinas humanas previamente y las ha tolerado bien.

- Informe a su médico o profesional de la salud inmediatamente si se presentan tales reacciones. Ellos interrumpirán la administración del producto y realizarán el tratamiento adecuado dependiendo de la naturaleza y gravedad del efecto adverso.

Su médico o profesional de la salud tendrá especial cuidado

si usted tiene niveles bajos de inmunoglobulinas de tipo IgA presenta un mayor riesgo de experimentar reacciones de hipersensibilidad.

- Informe a su médico o profesional de la salud si tiene niveles bajos de inmunoglobulinas de tipo IgA. Ellos evaluarán cuidadosamente el beneficio del tratamiento con este medicamento frente al riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad.

si usted está siendo tratado/a con este medicamento, después de haber recibido una transfusión incompatible, se le puede administrar una gran cantidad del producto (hasta 3.000 microgramos, equivalente a 20 ml ó 10 jeringas). En este caso, se presenta, la así denominada reacción hemolítica. Esto resulta de la destrucción de los glóbulos rojos Rh(D) positivos extraños. Por esta razón, su médico o profesional de la salud lo controlará cuidadosamente y podrá necesitar análisis de sangre especiales.


MARÍA SILVINA LÁZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.



0967

si su índice de masa corporal (IMC) es mayor o igual a 30 (calculado dividiendo su masa corporal por el cuadrado de su altura), la inyección intramuscular de Rhophylac puede no ser totalmente efectiva. En este caso, su médico o profesional de la salud debe inyectarle este medicamento en forma intravenosa.

Información de seguridad con respecto a infecciones

Este medicamento se obtiene de plasma sanguíneo humano (la parte líquida de la sangre).

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humanos, se toman ciertas medidas para prevenir infecciones que pudieran pasar a los pacientes. Éstas incluyen:

- una cuidadosa selección de los donantes de sangre y plasma para estar seguros que aquellos en riesgo de transmitir infecciones sean excluidos,
- el análisis de cada donación y de la mezcla de plasma para detectar signos de virus/infección.
- la inclusión de pasos en el procesamiento de la sangre o plasma que pueden inactivar o eliminar los virus.

Pese a dichas medidas, cuando se administran medicamentos obtenidos de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se aplica a cualquier virus desconocido o emergente u otros tipos de infecciones.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus envueltos tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del SIDA), virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C.

Las medidas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos tales como el virus de la hepatitis A y parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no han sido asociadas a infecciones por hepatitis A o parvovirus B19, posiblemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, contenidos en el producto, son protectores.

Se recomienda encarecidamente registrar el nombre y número de lote del producto cada vez que usted reciba una dosis de Rhophylac 300 para mantener un registro de los lotes utilizados.

Análisis de sangre

Informe a su médico o profesional de la salud que usted ha sido tratado con Rhophylac 300 si se le va a realizar un análisis de sangre (prueba serológica) a usted o a su bebé recién nacido.

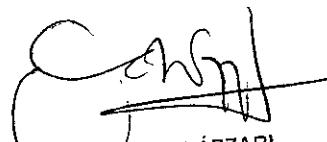
Después de la administración de este medicamento, los resultados de algunos análisis de sangre pueden verse alterados durante un cierto tiempo. Si usted es una madre a la que se le administró este medicamento antes del parto, los resultados de algunos análisis de sangre en su bebé recién nacido también pueden verse afectados.

Uso de Rhophylac 300 y otros medicamentos

Informe a su médico o profesional de la salud si está usando, ha usado recientemente o podría tener que usar cualquier otro medicamento. Esto también aplica a medicamentos adquiridos sin prescripción médica.

Vacunaciones

Informe a su médico o profesional de la salud antes del tratamiento, si recibió alguna vacuna dentro de las últimas 2-4 semanas.


MARÍA SILVINA LÁZZARI
Directora Técnica
Apoderada
GSL BEHRING S.A.

4 (7)

U

0967



Informe también al médico que le administra las vacunas después del tratamiento. Así el médico podrá verificar la eficacia de la vacuna.

Este medicamento puede afectar la eficacia de la vacunación con vacunas con virus vivos, por ejemplo contra sarampión, paperas, rubéola (sarampión Alemán) o varicela. Por lo tanto, tales vacunas no deben administrarse hasta que hayan pasado 3 meses después de que recibiera la última administración de Rhophylac 300.

Embarazo y lactancia

Este medicamento se usa durante el embarazo o poco después del parto.

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna. En estudios clínicos, 432 madres recibieron este medicamento antes del parto y 256 de ellas nuevamente después del parto, y no se observaron efectos adversos en sus bebés.

Conducir vehículos y usar máquinas

No se esperan efectos de Rhophylac 300 sobre la capacidad de conducir o usar máquinas.

Rhophylac contiene sodio

Este medicamento contiene hasta 11,5 mg (0,5 mmol) de sodio por jeringa. Su médico o profesional de la salud tendrá en consideración si está realizando una dieta controlada de sodio.

3. CÓMO USAR RHOPHYLAC 300

Este medicamento será administrado por su médico o profesional de la salud por vía intramuscular o directamente en la vena. Su médico decidirá cuánto Rhophylac 400 se le debe administrar y cuál es la correcta vía de administración. Por ejemplo, si su índice de masa corporal (IMC) es mayor o igual a 30, le administrará este medicamento directamente en la vena (ver también la sección 2).

La jeringa debe llevarse a temperatura ambiente o corporal antes de usar.

Una jeringa debe ser usada para un paciente solamente (incluso si sobra producto).

Usted debe permanecer en observación por lo menos durante 20 minutos después de la administración de Rhophylac.

Si usa más Rhophylac 300 del que debe

Se desconocen las consecuencias de una sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los padezcan. Tales efectos adversos pueden aparecer incluso si ha recibido previamente inmunoglobulinas humanas y las ha tolerado bien.

Se observaron raramente reacciones alérgicas (reacciones de hipersensibilidad) (afecta 1 a 10 usuarios cada 10.000). Los primeros signos pueden presentarse como pequeñas ampollas que pican (urticaria) en su piel o en todo su cuerpo (urticaria generalizada). Pueden evolucionar a hipersensibilidad grave / reacciones anafilácticas como caída brusca de la presión o shock (ej. puede sentirse mareado, aturdido, desmayarse al ponerse de pie, frío en las manos y pies,


MARÍA SILVINA LÁZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

5 (7)

sensación de latidos del corazón anormales o dolor en el pecho, opresión en el pecho, sibilancias o visión borrosa) incluso cuando no ha mostrado hipersensibilidad en administraciones anteriores.

- Informe a su médico o profesional de la salud inmediatamente si experimenta tales signos durante la administración de Rhophylac. Ellos decidirán discontinuar la administración completamente e instaurar el tratamiento apropiado.

Si se le administra este medicamento por vía intramuscular, usted puede sentir dolor local y sensibilidad en el sitio de la inyección.

Los siguientes efectos adversos fueron **poco frecuentes** (puede afectar hasta 1 a 10 de cada 1.000 personas):

- fiebre y escalofríos (temblores),
- malestar general (malestar),
- dolor de cabeza,
- reacción en la piel, enrojecimiento de la piel (eritema), picazón (prurito).

Los siguientes efectos adversos fueron **raros** (puede afectar hasta 1 a 10 de cada 10.000 personas):

- reacciones alérgicas, shock anafiláctico,
- náuseas y/o vómitos,
- presión arterial baja (hipotensión),
- latidos cardíacos rápidos o frecuencia cardíaca acelerada (taquicardia),
- dolor articular (artralgia),
- dificultad para respirar (disnea),
- reacciones en el sitio de inyección.

Reporte de efectos adversos

Si experimenta algún efecto adverso, informe a su médico o profesional de la salud. Esto incluye algún efecto adverso que no se menciona en este prospecto.

Reportar efectos adversos puede ayudar a proveer información adicional sobre la seguridad de este medicamento.

Se solicita informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Rhophylac 300 al Área de Farmacovigilancia de CSL Behring S.A al siguiente teléfono 011-5280-9596.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

5. CÓMO CONSERVAR RHOPHYLAC 300

- Conservar fuera de la vista y alcance de los niños.
- Conservar en heladera (+2 a 8°C).
- No congelar.
- Conservar la jeringa en el estuche externo (en su envase de plástico sellado) para protegerla de la luz.
- No usar este medicamento si observa que la solución está turbia o presenta depósitos.



MARIA SILVINA LÁZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

0967



- No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento que se encuentra en el estuche externo y en el rótulo de la jeringa después de VEN. La fecha de vencimiento se refiere al último día de dicho mes.
- No tirar ningún medicamento por el desagüe ni a la basura doméstica. Consulte a su farmacéutico como deshacerse de medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACION ADICIONAL

Contenido de este medicamento

- El principio activo es inmunoglobulina humana anti-D (Rh) (anticuerpos de tipo IgG frente al denominado factor Rhesus tipo D).
- Los demás componentes son albúmina humana, glicina, cloruro sódico y agua para inyectables.
- El producto contiene un máximo de 30 mg/ml de proteína humana plasmática, de las cuales 10 mg/ml es albúmina humana como estabilizador. Al menos el 95% de otras proteínas plasmáticas son inmunoglobulinas (anticuerpos) de tipo IgG. Rhophylac 300 no contiene más de 5 microgramos/ml de inmunoglobulina humana (anticuerpos) de tipo IgA.
- Rhophylac no contiene conservantes.

Aspecto de Rhophylac 300 y contenido del envase

Este medicamento es una solución inyectable clara o ligeramente opalescente incolora o amarillo pálido. Se presenta en una jeringa de cristal precargada con 2 ml de solución que contiene 1.500 UI (300 microgramos) de inmunoglobulina anti-D.

Rhophylac 300 se encuentra disponible en envases unitarios que contienen 1 jeringa precargada y 1 aguja de inyección, ambas envasadas en un blíster (envase de plástico transparente sellado con papel de aluminio) o en multi-envases que contienen 5 envases unitarios. Puede que no todos los envases se comercialicen.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 53575

Elaborado por: CSL Behring AG, Wankdorfstrasse 10, 3014 Berna, Suiza.

Importado por: CSL Behring S.A. Fray Justo Sarmiento 2350 Olivos. Buenos Aires. Argentina.

Directora Técnica: María Silvina Lazzari, Farmacéutica.

Fecha de la última revisión: Octubre 2015

MARÍA SILVINA LÁZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.