

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

**Nombre del producto:** RHESONATIV<sup>®</sup>  
(Inmunoglobulina humana anti-D)

**Forma farmacéutica:** Solución para inyección IM

**Fortaleza:** 625 UI/mL

**Presentación:** Estuche por 1 ampolleta de vidrio incoloro con 1 mL.  
Estuche por 1 o 10 ampolletas de vidrio incoloro con 2 mL cada una.

**Titular del Registro Sanitario,  
ciudad, país:** OCTAPHARMA AG, Lachen, Suiza

**Fabricante (s) del producto,  
ciudad(es), país(es):**

- OCTAPHARMA AB, Estocolmo, Suecia  
Procesamiento del plasma humano hasta fracción II  
Producto terminado.
- OCTAPHARMA DESSAU GMBH, Dessau, Alemania  
Inspección visual, etiquetado y empaque.

**Número de Registro Sanitario:** B19068J06

**Fecha de Inscripción:** 22 de octubre de 2019

### Composición:

Cada ampolleta de 1 mL o 2 mL contiene:

	1 mL	2 mL
Inmunoglobulina humana anti-D	625 UI	1250 UI
Glicina, cloruro de sodio, acetato de sodio, Polisorbato 80, agua para inyección		

**Plazo de validez:** 30 meses.

**Condiciones de almacenamiento:** Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar.  
Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

#### Prevención de la inmunización Rh(D) en mujeres Rh(D) negativas:

- Profilaxis prenatal** o Profilaxis prenatal planificada o Profilaxis prenatal por complicaciones del embarazo, incluyendo aborto/amenaza de aborto, embarazo ectópico o mola hidatidiforme, muerte fetal intrauterina (UIFD), hemorragia transplacentaria (TPH) como consecuencia de una hemorragia parto (APH), amniocentesis, biopsia coriónica, procedimientos de manipulación obstétrica, por

ejemplo, versión cefálica externa, intervenciones invasivas, cordocentesis, traumatismo abdominal cerrado o intervención terapéutica fetal.

• **Profilaxis postnatal** o Embarazo/nacimiento de un niño Rh(D) positivo (D, Ddébil, Dparcial)

Tratamiento de personas Rh(D) negativas después de recibir transfusiones incompatibles de sangre u otros productos que contengan eritrocitos Rh(D) positivos, como por ejemplo, un concentrado de plaquetas

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al (los) principio (s) activo (s) o a alguno de los excipientes.

#### **Precauciones:**

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

Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo preexistentes de eventos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre) especialmente cuando se prescriben dosis más altas de Rhesonativ.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

No se debe administrar en un vaso sanguíneo, debido al riesgo de sufrir un shock. Las inyecciones deben administrarse por vía intramuscular, y se debe tener cuidado al retirar el émbolo de la jeringa antes de la inyección para asegurarse de que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo.

En el caso del uso postparto, el producto está destinado a la administración materna. No se le debe administrar al recién nacido.

Los pacientes deben ser observados durante al menos 20 minutos después de la administración y durante al menos 1 hora después de una inyección intravenosa accidental.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana anti-D puede provocar una caída de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron tratamientos previos con inmunoglobulina humana normal.

La sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico requiere la interrupción inmediata de la inyección. En caso de shock, debe implementarse el tratamiento médico estándar para el shock.

Se han asociado eventos tromboembólicos arteriales y venosos, tales como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, al uso de inmunoglobulinas. No se han observado eventos tromboembólicos en Rhesonativ, lo que puede deberse a las bajas dosis que se usan comúnmente.

Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad son raras, pero pueden ocurrir respuestas de tipo alérgico a la inmunoglobulina anti-D. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad que incluyen urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión

y anafilaxia. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y la gravedad de los efectos secundarios.

Rhesonativ contiene una pequeña cantidad de IgA. Aunque la inmunoglobulina anti-D se ha utilizado con éxito para tratar a pacientes seleccionados con déficit de IgA, los cuales tienen la posibilidad de desarrollar anticuerpos IgA y pueden sufrir reacciones anafilácticas después de la administración de componentes sanguíneos que contienen IgA. Por lo tanto, el médico debe sopesar el beneficio del tratamiento con Rhesonativ contra los riesgos potenciales de las reacciones de hipersensibilidad.

Los pacientes que han recibido transfusiones incompatibles, y a los que se les administra dosis elevadas de inmunoglobulina anti-D, deben ser monitorizados clínicamente y mediante el control de parámetros biológicos, debido al riesgo de sufrir una reacción hemolítica

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de la sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, el análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en los grupos de plasma y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para inactivar/eliminar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de la sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también se aplica a virus emergentes o de naturaleza desconocida y otros patógenos.

Estas medidas se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de inmunodeficiencia humana HIV, HBV y HCV, y para el virus no envuelto HAV.

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra los virus no envueltos, como el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos constituye una contribución importante a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Rhesonativ a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

Interferencia con pruebas serológicas Después de la inyección de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede provocar la aparición de resultados falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos de glóbulos rojos, por ejemplo, la prueba de antiglobulina (prueba de Coombs), particularmente en recién nacidos Rh (D) positivos cuyas madres han recibido profilaxis antes del parto.

#### **Efectos indeseables:**

El dolor local y la sensibilidad se pueden observar en el lugar de la inyección; Esto se puede prevenir dividiendo dosis elevadas en varios sitios de inyección.

No hay datos sólidos sobre la frecuencia de los efectos adversos de los ensayos clínicos. Se han reportado las siguientes reacciones adversas

<b>Clasificación Estándar por Órganos y Sistemas de MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Reacción hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Shock anafiláctico,

	reacción anafiláctica/anafilactoide, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea
Trastornos cardiacos	Taquicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Sibilancias
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción cutánea, eritema, picor, prurito, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, malestar torácico, malestar general, escalofrío, reacción en el lugar de la inyección (es decir, inflamación, dolor, eritema, induración, calor, prurito, erupción cutánea)

### Posología y modo de administración:

La dosis de inmunoglobulina anti-D debe determinarse de acuerdo con el nivel de exposición a los eritrocitos Rh(D) positivos y basada en el conocimiento de que 0.5 ml de concentrados de eritrocitos Rh(D) positivos o 1 ml de sangre Rh (D) positiva es neutralizado por, aproximadamente, 10 microgramos (50 UI) de inmunoglobulina anti-D.

Se recomiendan las siguientes dosis basadas en los estudios clínicos realizados con Rhesonativ.

### Prevención de la inmunización Rh (D) en mujeres Rh(D) negativas:

- **Profilaxis prenatal:** Según las recomendaciones generales, las dosis administradas actualmente varían de 50 – 330 microgramos o de 250 - 1650 UI. Para detalles específicos del estudio, ver la Sección 5.1.

- **Profilaxis prenatal planificada:**

Una dosis única (por ejemplo, 250 µg o 1250 UI) a las 28 - 30 semanas de embarazo o dos dosis a las 28 y 34 semanas.

- **Profilaxis prenatal tras complicaciones del embarazo:**

Se debe administrar una dosis única (por ejemplo, 125 o 625 UI antes de las 12 semanas de embarazo) (por ejemplo, 250 µg o 1250 UI después de las 12 semanas de embarazo) se debe administrar lo antes posible y dentro de las 72 horas y, si es necesario, puede repetirse a intervalos de 6 – 12 semanas durante todo el embarazo.

Después de la amniocentesis y la biopsia coriónica, se debe administrar una dosis única (por ejemplo, 250µg o 1250 UI).

- **Profilaxis postparto:** Según las recomendaciones generales, las dosis administradas actualmente varían de 100 – 300 microgramos o de 500 – 1500 UI. Para detalles específicos del estudio, ver la Sección 5.1. Si se administra la dosis más baja (100 microgramos o 500 UI), se debe realizar una prueba de la cantidad de hemorragia materno-fetal.

### **Dosis estándar: 1250 UI (250 µg)**

Para el uso postnatal, el producto debe administrarse a la madre lo antes posible dentro de las 72 horas posteriores al parto de un niño/a Rh positivo (D, Ddébil, Dparcial). Si han transcurrido más de 72 horas, el producto no debe descartarse, sino administrarlo lo antes posible.

La dosis postparto aún debe administrarse, incluso cuando se ha administrado una dosis como profilaxis antes del parto e incluso si se puede demostrar la actividad residual de la profilaxis prenatal en el suero materno.

Si se sospecha una gran hemorragia materno-fetal (> 4 ml (0.7%-0.8% de las mujeres)), por ejemplo, en el caso de anemia fetal/neonatal o muerte fetal intrauterina, se debe determinar su extensión con un método adecuado, por ejemplo, la prueba de elución ácida de Kleihauer-Betke para detectar la HbF fetal o la citometría de flujo que identifica específicamente las células Rh (D) positivas. Se deben administrar dosis adicionales de inmunoglobulina anti-D (10 microgramos o 50 UI) por cada 0.5 ml de eritrocitos fetales).

### **Transfusiones incompatibles de eritrocitos (RBC):**

La dosis recomendada es de 20 microgramos (100 UI) de inmunoglobulina anti-D por 2 ml de sangre Rh (D) positiva transfundida o por 1 ml de concentrado de eritrocitos. La dosis adecuada debe determinarse consultando con un especialista en transfusiones de sangre. Se deben realizar pruebas de seguimiento para detectar los eritrocitos Rh (D) positivos cada 48 horas y administrar más inmunoglobulina anti-D hasta que los eritrocitos Rh (D) positivos hayan sido eliminados de la circulación. Una dosis máxima de 3000 microgramos (15000 UI) es suficiente en el caso de transfusiones incompatibles más grandes, independientemente de si el volumen transfundido es mayor que 300 ml de eritrocitos Rh (D) positivos.

Se recomienda el uso de un producto intravenoso alternativo, ya que los niveles plasmáticos adecuados se alcanzarán inmediatamente. Si no hay un producto intravenoso disponible, las altas dosis deben administrarse por vía intramuscular fraccionadas en varios días.

Población pediátrica

Aún no se ha establecido su seguridad y eficacia en niños.

### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

La inmunización activa con vacunas de virus vivos (por ejemplo, sarampión, paperas o rubeola) debe posponerse durante 3 meses después de la última administración de inmunoglobulina anti-D, ya que la eficacia de la vacuna de virus vivos puede verse afectada.

Si la inmunoglobulina anti-D debe administrarse dentro de las 2 a 4 semanas posteriores a la vacunación con virus vivos, la eficacia de dicha vacunación puede verse afectada.

### **Uso en embarazo, lactancia y fertilidad:**

No se han realizado estudios de fertilidad con Rhesonativ en animales. Sin embargo, la experiencia clínica con inmunoglobulina humana anti-D sugiere que no se esperan efectos nocivos sobre la fertilidad.

### **Lactancia:**

Este medicamento se puede utilizar durante el periodo de lactancia.

Las inmunoglobulinas se excretan con la leche materna. No se han notificado reacciones adversas relacionadas con el medicamento de niños nacidos de 450 mujeres que habían recibido dosis estándar de Rhesonativ después del parto.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:**

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

#### **Sobredosis:**

Se desconocen las consecuencias de una sobredosis. Los pacientes que han recibido transfusiones incompatibles, y a los que se les administra dosis elevadas de inmunoglobulina anti-D, deben ser monitorizados clínicamente y mediante el control de parámetros biológicos, debido al riesgo de sufrir una reacción hemolítica.

En otros individuos Rh (D) negativos, la sobredosis no debe causar reacciones adversas más frecuentes o más graves que la dosis normal.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: J06BB01.

Grupo farmacoterapéutico: Sueros inmunes e inmunoglobulinas:

- Inmunoglobulina anti-D (Rh).

La inmunoglobulina anti-D contiene anticuerpos específicos (IgG) contra el antígeno D (Rh) de eritrocitos humanos.

Durante el embarazo, y especialmente en el momento del parto, los eritrocitos fetales pueden penetrar en el sistema circulatorio de la madre. Cuando la mujer es Rh (D) negativa y el feto es Rh (D) positivo, la mujer puede inmunizarse contra el antígeno Rh (D) y producir anticuerpos anti-Rh(D) que atraviesan la placenta y pueden causar enfermedades hemolíticas en el neonato. La inmunización pasiva con inmunoglobulina anti-D previene la inmunización con Rh (D) en más del 99% de los casos, siempre que se administre la dosis necesaria de inmunoglobulina anti-D inmediatamente después de la exposición a eritrocitos fetales Rh (D) positivos.

El mecanismo por el cual la inmunoglobulina anti-D suprime la inmunización a los eritrocitos Rh (D) positivos se desconoce. La supresión puede estar relacionada con la eliminación de los eritrocitos en la circulación antes de que alcancen los sitios inmunocompetentes o puede deberse a mecanismos más complejos que implican el reconocimiento del antígeno extraño y la presentación del antígeno por las células adecuadas en los sitios específicos en presencia o ausencia de anticuerpo.

#### **Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Se obtienen niveles medibles de anticuerpos aproximadamente 20 minutos después de la inyección intramuscular. Los niveles séricos máximos generalmente se alcanzan 2 a 3 días después de la administración.

La inmunoglobulina anti-D humana tiene una semivida de aproximadamente 3-4 semanas. Esta semivida puede variar de un paciente a otro.

Los complejos de IgG e IgG se descomponen en las células del sistema reticuloendotelial.

**Fecha de aprobación / revisión del texto:** 2019-11-04