

**Rhophylac®**

imunoglobulina humana anti-D

**APRESENTAÇÃO**

**Rhophylac® 300 microgramas:** embalagem com 1 seringa preenchida com 2 mL de solução injetável de imunoglobulina humana anti-D (300 microgramas /2 mL) e 1 agulha para injeção.

**VIA INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSA****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada 1 mL da solução contém:

imunoglobulina humana anti-D..... 150 microgramas (750 UI)

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

Rhophylac® não contém conservantes.

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

Distribuição das subclasses de IgG (valores aproximados): IgG1 84,1%, IgG2 7,6%, IgG3 8,1% e IgG4 1,0%.

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

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

Prevenção da isoimunização ao RhD em mulheres RhD-negativo.

Profilaxia pré-natal:

-Gravidez/Profilaxia pré-natal na gestação de uma criança RhD-positivo;

-Abortamento/ameaça de abortamento, gravidez ectópica ou mola hidatiforme;

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

Profilaxia pós-parto:

-Parto de uma criança RhD-positivo (D, Dfraco, Dparcial).

É considerado que a gravidez tem incompatibilidade RhD quando o feto/bebe é RhD-positivo ou RhD desconhecido ou se o pai é RhD-positivo ou RhD-desconhecido.

Tratamento de pessoas RhD-negativo após transfusões incompatíveis de sangue RhD-positivo ou outros produtos contendo células vermelhas do sangue.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Os dados de eficácia apresentados nesta seção baseados nos estudos clínicos ZLB 98-012 e ZLB 98-011, fornecem suporte para a administração de 300 mcg de Rhophylac® pelas vias IM (intramuscular) ou IV (intravenosa) na 28ª semana de gravidez ou até 72 horas após o parto para prevenir a imunização em mulheres RhD-negativo que tiveram um filho RhD-positivo.

O estudo ZLB 98-012 foi um estudo multicêntrico, aberto, randomizado, de grupos paralelos, em mulheres RhD- negativo grávidas. Os objetivos primários do estudo foram avaliar o perfil

farmacocinético do Rhophylac® administrado por via IV ou IM a mulheres grávidas na 28ª semana de gravidez e demonstrar a comparabilidade das duas vias de administração para fornecer o efeito protetor de IgG anti-RhD até o nascimento. Os objetivos secundários incluíram avaliações de segurança, tolerabilidade e eficácia de 300 mcg de Rhophylac®. As mulheres que deram à luz crianças RhD-positivo receberam uma segunda dose em até 72 horas após o parto. A via de administração para a profilaxia pós-parto ficou a critério do investigador e da paciente. O desfecho de eficácia foi a prevenção da imunização contra o Rhesus avaliada pela medida dos níveis séricos maternos de IgG anti-RhD 6 meses após o parto de crianças RhD-positivo.

No total, 15 mulheres foram randomizadas para receber 300 mcg de IgG anti-D, via IM ou IV na 28ª semana de gestação. Uma mulher foi excluída do estudo por ser RhD-positivo. Das 14 mulheres restantes, 8 tiveram filhos RhD-positivo. Todas receberam uma dose de 300 mcg de Rhophylac® até 72 horas após o parto. Seis meses após o parto, o teste de Coombs foi negativo para todas as 8 pacientes.

O estudo ZLB 98-011 foi um estudo multicêntrico, aberto, randomizado, de grupos paralelos, em mulheres RhD-negativo grávidas. O objetivo primário do estudo foi avaliar a segurança, a tolerabilidade e a eficácia de Rhophylac® 300 mcg administrado antes e após o parto em mulheres RhD-negativo com risco de se tornarem imunizadas contra o antígeno Rhesus. O objetivo secundário foi comparar a eficácia, a tolerabilidade e a segurança das vias de administração IV e IM. As mulheres RhD-negativo receberam Rhophylac® 300 mcg na 28ª semana de gestação e 72 horas após o parto de um bebê RhD-positivo. A medida de resultado de eficácia primária foi a incidência de imunização RhD em pacientes que tiveram filhos RhD-positivo. A eficácia foi avaliada através da busca de anticorpos anti-D (teste de antiglobulina indireto) no sangue antes da administração da 28ª semana e depois de 6 a 9 meses do parto de uma criança RhD-positivo. A análise secundária de eficácia foi a comparação da incidência de imunização RhD entre as mulheres que receberam Rhophylac® pela via IV e pela via IM. Do total de 432 mulheres grávidas, 270 deram à luz um bebê RhD-positivo, das quais 248 pacientes da população Per Protocol (116 receberam Rhophylac® IV e 132 receberam Rhophylac® IM) foram avaliadas para imunização RhD 6 a 11,5 meses após o parto. Passados 6 meses do parto, 23 pacientes foram detectadas com anti-D, das quais 22 pacientes tiveram resultados negativos para anti-D após 9 meses. As outras pacientes foram detectadas como D-fraco somente no teste com papaína. Estas pacientes, foram testadas novamente após 2,5 meses, onde foram negativas para anti-D. Os dados de eficácia não demonstraram nenhuma evidência de imunização contra o antígeno Rhesus em nenhuma paciente tratada com Rhophylac® 300 mcg, administrado tanto pela via IV quanto pela via IM.

### Referências

- Bichler J, Schöndorfer G, Pabst G, Andresen I. Pharmacokinetics of anti-D IgG in 489 pregnant RhD-negative women. BJOG. 2003;110:39-45.
- MacKenzie IZ, Bichler J, Mason GC, et al. Efficacy and safety of a new, 493 chromatographically purified rhesus (D) immunoglobulin. Eur J Obstetr Gynecol 494 Reprod Biol. 2004;117:154-161.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades farmacodinâmicas

Rhophylac® contém anticorpos IgG específicos contra antígenos RhD de eritrócitos humanos.

Rhophylac® pode conter também anticorpos contra outros antígenos Rh, por exemplo, anticorpos anti-RhC.

## Prevenção da isoimunização Rh (D)

Durante a gravidez, e especialmente no momento do parto, as hemácias do feto podem entrar na circulação materna. Quando a mulher é RhD-negativo e o feto é RhD-positivo, a mulher pode se tornar imunizada ao antígeno RhD e produzir anticorpos humanos anti-D, que atravessam a placenta e podem causar a hidropsia fetal/doença hemolítica do recém-nascido no próximo filho. A imunização passiva com imunoglobulina humana anti-D previne a imunização ao RhD em mais de 99% dos casos, desde que uma dose suficiente de imunoglobulina humana anti-D seja administrada o mais breve possível após a exposição às hemácias do feto RhD-positivo.

O mecanismo através do qual a imunoglobulina humana anti-D suprime a imunização às hemácias RhD-positivo não é conhecido. A supressão pode estar relacionada à depuração das hemácias Rh(D) positivas da circulação antes de alcançarem sítios imunocompetentes ou pode ocorrer devido a mecanismos mais complexos, que envolvem reconhecimento de antígenos estranhos e apresentação de antígeno por células apropriadas em locais apropriados na presença ou ausência de anticorpos. Em voluntários saudáveis do sexo masculino RhD-negativo, ambas as administrações intravenosa e intramuscular de 200 microgramas (1000 UI) de Rhophylac<sup>®</sup>, 48 horas após a injeção de 5 mL de hemácias RhD-positivo, resultaram na depuração quase completa das hemácias RhD-positivo em 24 horas. Embora a administração intravenosa de Rhophylac<sup>®</sup> tenha provocado imediatamente o início do desaparecimento de hemácias, o início da eliminação das hemácias após a administração intramuscular foi atrasado, uma vez que a imunoglobulina humana anti-D deve primeiramente ser absorvida do local da injeção. Em média, 70% das hemácias injetadas foram depuradas 2 horas depois da administração intravenosa de Rhophylac<sup>®</sup>. Após a administração intramuscular, um grau semelhante de depuração de hemácias foi medido após 12 horas.

### Propriedades farmacocinéticas

#### Absorção e Distribuição

Níveis mensuráveis de anticorpos são obtidos aproximadamente 4 horas após a injeção intramuscular. A imunoglobulina humana anti-D administrada pela via intramuscular é lentamente absorvida na circulação e atinge a concentração máxima em 2 a 3 dias. Níveis mensuráveis de anticorpos são obtidos imediatamente após a injeção intravenosa de IgG, que é rapidamente distribuída entre o plasma e fluido extravascular. Duas a três semanas após a injeção, os níveis séricos estão alinhados e já não pode ser detectada diferença entre as duas vias de administração.

#### Eliminação

A imunoglobulina humana anti-D tem meia-vida de 3 a 4 semanas. Esta meia-vida pode variar individualmente de paciente para paciente. A meia-vida média em mulheres grávidas com níveis normais de IgG foi de 17 dias.

IgG e complexos IgG são quebrados nas células do sistema reticuloendotelial.

### Propriedades toxicológicas

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

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Gerais**

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

O produto não se destina ao uso em indivíduos RhD-positivo ou em indivíduos já imunizados ao antígeno RhD.

### **Hipersensibilidade/Anafilaxia**

Respostas alérgicas à imunoglobulina humana anti-D podem ocorrer mesmo em pacientes que toleraram administrações anteriores. Os pacientes devem ser informados dos sinais precoces de reações de hipersensibilidade inclusive erupção cutânea, urticária generalizada, sensação de aperto no peito, dificuldade respiratória, hipotensão e anafilaxia. O tratamento necessário depende da natureza e gravidade do efeito adverso. Em caso de choque, os padrões médicos atuais para o tratamento do choque devem ser observados.

Caso ocorram sintomas de alergia ou reações anafiláticas, é necessária a suspensão imediata da administração.

A concentração de IgA em Rhophylac<sup>®</sup> foi considerada abaixo do limite de detecção de 5 microgramas/mL. No entanto, o produto pode conter vestígios de IgA.

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

### **Reações hemolíticas**

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

### **Obesidade**

Há relatos de que a administração intramuscular de Rhophylac<sup>®</sup> em pacientes com índice de massa corporal (IMC)  $\geq 30$  está associada a um risco de falta de eficácia. Portanto, em pacientes com IMC  $\geq 30$ , é recomendada a administração intravenosa.

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

### **Controle de Patógenos**

Rhophylac<sup>®</sup> é produzida a partir de plasma humano.

Medidas padrão para prevenir infecções resultantes do uso de medicamentos derivados do sangue ou plasma humano incluem a seleção de doadores, a seleção de doações individuais, pools de plasma para marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/remoção de vírus. Apesar disso, quando medicamentos derivados de sangue ou plasma humano são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser

totalmente descartada. Isso também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros patógenos.

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

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

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

### **Uso na gravidez e lactação**

Este produto é usado na gravidez e imediatamente após o parto.

Este produto pode ser usado durante o aleitamento.

### **Doping**

**Atenção atletas: este medicamento contém albumina humana, que é considerada um agente mascarante do doping conforme lista de referência do COI.**

### **Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas**

Rhophylac® não causa efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Na ausência de estudos de compatibilidade, Rhophylac® não deve ser misturado com outros medicamentos.

### **Vacinas de vírus vivo atenuado**

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

### **Interferência com testes sorológicos**

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

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

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

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

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

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

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **MODO DE USAR**

#### **Apenas para uso intravenoso ou intramuscular**

Como qualquer produto derivado do sangue, pacientes devem ficar em observação por pelo menos 20 minutos após a administração de Rhophylac®.

Rhophylac® deve atingir a temperatura ambiente (25°C) ou corporal antes de ser utilizado.

Rhophylac® é somente para uso único (uma seringa por paciente). Rhophylac® deve ser inspecionado visualmente para turvações ou depósitos antes da administração. A solução deve estar límpida ou ligeiramente opalescente. Não utilizar soluções turvas ou com depósitos.

Qualquer porção do produto ou resíduo não utilizado deve ser descartado conforme os requerimentos legais.

Rhophylac® pode ser administrado por injeção intramuscular ou intravenosa lenta. Se grandes volumes forem necessários (> 5 mL) e se optar pela via intramuscular, é aconselhável administrá-los em porções divididas em diferentes partes do corpo. Em caso de distúrbios hemorrágicos, onde injeções intramusculares são contraindicadas, Rhophylac® deve ser administrado por via intravenosa.

#### **Obesidade**

Em pacientes com índice de massa corporal (IMC)  $\geq 30$ , a administração intravenosa deve ser considerada (veja o item 5. Advertências e Precauções).

### **POSOLOGIA**

As doses e programações de doses a seguir são recomendadas com base nos estudos clínicos realizados com Rhophylac®, entretanto, as diretrizes profissionais para o uso da imunoglobulina humana anti-D por via intravenosa ou intramuscular devem ser consideradas em cada país de aplicação.

A dose de imunoglobulina humana anti-D deve ser determinada de acordo com o nível de exposição a hemácias RhD-positivo, e baseada no conhecimento de que 0,5 mL de concentrado de hemácias RhD-positivo ou 1 mL de sangue RhD-positivo é neutralizado por aproximadamente 10 micrograma (50 UI) de imunoglobulina humana anti-D.

#### **a) Prevenção da isoimunização ao RhD em mulheres RhD-negativo**

##### **a.1) Profilaxia pré-natal:**

A dose recomendada é uma dose única de 300 microgramas aplicada preferencialmente entre as 28ª e 30ª semanas de gravidez, administrada por injeção intravenosa ou intramuscular. Caso a necessidade de profilaxia pré-natal seja identificada após a 30ª semana de gravidez, Rhophylac® não deve ser negado, mas deve ser administrado o quanto antes.

##### **a.2) Profilaxia durante o pré-natal seguida de complicações na gravidez:**

Uma única dose 300 microgramas deve ser administrada pela via intravenosa ou via intramuscular o mais breve possível dentro de 72 horas após o evento de risco. Se tiver decorrido mais de 72 horas, o produto não deve ser negado, mas administrado o quanto antes. Se necessário, a administração de IgG anti-D deve ser repetida a cada 6 a 12 semanas até o momento do parto.

**a.3) Profilaxia pós-parto:**

Uma dose única de 300 microgramas (1500 UI) deve ser administrada o mais breve possível, dentro de 72 horas após o parto de uma criança RhD-positivo (D, D fraco, D parcial) por via intravenosa ou intramuscular. Se tiver decorrido mais de 72 horas, o produto deve ser administrado o quanto antes. A dose pós-parto deve ser dada mesmo quando a profilaxia durante o pré-natal foi administrada e mesmo se existir uma atividade residual da profilaxia pré-natal no soro da mãe. Se houver suspeita de uma grande hemorragia fetomaterna (volume da hemorragia maior que 4 mL de sangue fetal Rh (D) positivo ), por exemplo no caso de anemia fetal ou morte fetal intrauterina, sua extensão deve ser determinada por um método adequado, por exemplo teste de Kleihauer-Betke, para detecção de hemoglobina fetal (HbF) ou citometria de fluxo, que identifica especificamente eritrócitos Rh(D) positivos, doses adicionais de imunoglobulina humana anti-D devem ser administradas conforme indicação (10 microgramas (50UI) para cada 0,5 mL de hemácias fetais ou por 1 mL de sangue fetal Rh(D) positivo).

**b) Transfusões incompatíveis de hemácias Rh(D) positivas em pacientes RhD-negativo**

A dose recomendada é de 10 micrograma (50 UI) de imunoglobulina humana anti-D por 1 mL de sangue RhD-positivo transfundido ou por 0,5 mL de concentrado de eritrócitos Rh(D) positivos. A dose adequada deve ser determinada em consulta com um especialista em transfusão sanguínea. Testes de acompanhamento para hemácias RhD-positivo devem ser feitos a cada 48 horas, e mais imunoglobulina humana anti-D deve ser administrada até que todos os eritrócitos RhD-positivo sejam depurados da circulação. A via de administração intravenosa é recomendada, uma vez que atinge os níveis plasmáticos adequados de imunoglobulina humana anti-D imediatamente. Se a administração for intramuscular, doses altas devem ser administradas por vários dias. Uma dose máxima de 3000 microgramas (15000 UI) é suficiente mesmo que mais de 300 mL de sangue RhD-positivo ou 150mL de concentrado de eritrócitos Rh(D) positivos tenham sido transfundidos. Devido a um possível risco de hemólise, sugere-se não exceder a dose de 3000 microgramas (15000 UI)

**c) População idosa**

Como a posologia em caso de transfusões incompatíveis dependem do volume de sangue RhD positivo ou de concentrado de células vermelhas Rh(D) positivas transfundido, a dose recomendada em pacientes idosos (≥65 anos) não é considerada diferente à dos adultos. A dose apropriada, entretanto, deve ser determinada conforme orientações do especialista em transfusão sanguínea.

As recomendações de dose para prevenção da isoimunização ao RhD estão resumidas na tabela abaixo:

Indicação	Momento da administração	Dose
<u>Profilaxia pré-natal:</u>		
Profilaxia pré-natal programada	De 28 a 30 semanas de gestação	Dose única de 300 microgramas (1500 UI)

Profilaxia pré-natal seguida de complicações na gravidez	Dentro de 72 horas após o evento de risco	Dose única de 300 microgramas (1500 UI)*
Profilaxia pós-parto	Dentro de 72 horas após o parto	Dose única de 300 microgramas (1500 UI)*
Grande hemorragia fetomaterna (> 4 ml)	Dentro de 72 horas após o evento	Dose única de 300 microgramas (1500 UI) <b>acrescidos de :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 microgramas (50 UI) por 0,5 ml de eritrócitos fetais Rh(D) positivas</li> </ul> OU <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 microgramas (50 UI) por 1 ml de sangue fetal Rh(D) positive</li> </ul>
Transfusões incompatíveis	Dentro de 72 horas após a exposição	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 microgramas (50 UI) por 0,5 ml de concentrado de eritrócitos Rh(D) positivos transfundidos</li> </ul> OU <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 microgramas (50 UI) por 1 ml sangue Rh(D) positivo transfundido</li> </ul>

\* Pode haver necessidade de aumento da dose de Rhophylac® caso a paciente seja exposta a uma quantidade maior que 15 mL de eritrócitos fetais RhD-positivos. Neste caso, seguir as mesmas orientações descritas em “grande hemorragia fetomaterna”

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Quando imunoglobulinas anti-D são administradas pela via intramuscular, dor local e sensibilidade podem ser observadas no local da injeção.

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

A frequência foi avaliada usando os seguintes critérios:

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)

Reação incomum (> 1/1000 ≤ 1/100)

Reação rara (> 1/10000 e ≤ 1/1000)

Reação muito rara (≤ 1/10000)

Classe sistêmica	Reação adversa	Frequência
Distúrbio do sistema nervoso	Dor de cabeça	Incomum



Distúrbio na pele e tecidos subcutâneos	Reação cutânea, Eritema e Prurido.	Incomum
Distúrbio generalizado e no local de injeção	Pirexia, Mal estar, Calafrios.	Incomum
	No local de injeção: Inchaço, Dor, Eritema, Endurecimento, Calor, Prurido e Erupção cutânea.	Rara
Distúrbio do sistema imune	Hipersensibilidade, Choque anafilático	Rara
Distúrbio cardíaco	Taquicardia	Rara
Distúrbio vascular	Hipotensão	Rara
Distúrbio respiratório, torácico e mediastinal	Dispneia	Rara
Distúrbio gastrointestinal	Náusea, Vômito	Rara
Distúrbio do tecido musculoesquelético e conjuntivo	Artralgia	Rara

Tem havido relatos espontâneos de hemólise intravascular severa quando imunoglobulina humana anti-D é administrada intravenosamente em pacientes Rh positivo com trombocitopenia imune primária. Há relatos de hemólise resultando em morte. A exata frequência deste efeito adverso não é conhecida. Para informações de segurança com relação aos agentes transmissíveis, ver item **Advertências e precauções**.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

#### **10. SUPERDOSE**

Nenhum dado de overdose está disponível. As consequências da superdose são desconhecidas.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

MS 10151.0121

Farm. Resp.: Cristina J. Nakai

CRF – SP 14.848

Fabricado por: **CSL Behring AG**

Berna – Suíça

Envasado e embalado por: **CSL Behring GmbH**

Marburg – Alemanha

Importado por: **CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.**

Rua Gomes de Carvalho, 1195 – Cj. 32

CEP 04547-004 – São Paulo – SP

CNPJ: 62.969.589/0001-98



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**  
**CCDS\_v3.0\_v1**



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/02/2022.

### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões VP/VPS	Apresentações relacionadas
12/02/2014	0109364/14-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2014	0064585/14-1	1509 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
08/05/2014	0355101/14-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2013	0459760/13-5	7164 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA - RESPONSÁVEL TÉCNICO	10/04/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
12/08/2014	0655712/14-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	11/06/2014	0462042/13-9	7162 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração da AFE) de IMPORTADORA do produto – ENDEREÇO DA SEDE	21/07/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
17/10/2014	0937207/14-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/09/2014	0798687/14-4	7115 - Alteração na AFE/AE – Responsável Técnico (automático)	25/09/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável

16/12/2015	1092636/15-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, POSOLOGIA E MODO DE USAR, REAÇÕES ADVERSAS E SUPERDOSE	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
26/10/2016	2428134/16-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
21/12/2016	2627638/16-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	20/10/2016	2407759/16-3	1920 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Correção de Dados na Base	09/11/2016	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
10/08/2017	1675626/17-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	21/07/2015	0643622/15-6	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária	01/08/2016	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
28/02/2018	0153991/18-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	10/10/2016	2376929/16-1	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	29/01/2018	POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável

28/05/2018	0427725/18-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/02/2018	0101160/18-0	7162 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	16/04/2018	APRESENTAÇÃO, COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / POSOLOGIA E MODO DE USAR E DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
			02/04/2018	0249401/18-9	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	15/05/2018	COMPOSIÇÃO, PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? / INDICAÇÕES, RESULTADOS DE EFICÁCIA, CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, ONDE COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?/ CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
25/11/2020	4163177/20-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável
08/03/2022	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/05/2021	1814399/21-7	11975 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 82. Alteração de instruções de uso, preparo e administração	11/02/2022	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?, 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?, 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?, 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?, 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	300 µg/2,0 mL Solução injetável

							6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?, 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA, 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO, 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, 9. REAÇÕES ADVERSAS, COMPOSIÇÃO E DIZERES LEGAIS		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--