# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PARTOBULIN 1250 U.I. soluzione iniettabile per uso intramuscolare
Immunoglobulina umana anti-D

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 siringa preriempita di PARTOBULIN (1 ml) contiene:

Principio attivo:

immunoglobulina anti-D* 250 microgrammi (= 1250 UI)
proteine umane 100-170 mg/ml
(con un contenuto di immunoglobuline di almeno il 90%)
IgA

* 100 microgrammi di Immunoglobuline Umane anti-D corrispondono a 500 unità internazionali (UI).

Contenuto massimo di IgA: 8,5 mg/ml

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

**Prevenzione della immunizzazione anti-Rh(D) nelle donne Rh(D)-negative**

- **Profilassi prenatale**
  - Profilassi pianificata prenatale
  - Profilassi prenatale a seguito di complicazioni della gravidanza che includono:

    Aborto / minaccia di aborto, gravidanza ectopica o mola idatiforme, morte intrauterina fetale (IUFD), emorragia transplacentare (TPH) dovuta a emorragia ante-parto (APH), amniocentesi, prelievo di villi coriali, procedure ostetriche ad esempio manovra di rivolgimento esterno, interventi invasivi, cordocentesi, debole trauma addominale o intervento terapeutico fetale.

- **Profilassi postnatale**
  - Gravidanza / parto di neonato Rh(D) positivo (D,$D^{debole}$, $D^{parziale}$).



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

**Trattamento di soggetti Rh(D) negativi a seguito di trasfusioni incompatibili di sangue Rh(D) positivo o di emazie concentrate.**

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose di immunoglobulina anti-D deve essere determinata in base al livello di esposizione ai globuli rossi Rh(D)-positivi e si basa sulla premessa che 0,5 ml di globuli rossi concentrati Rh(D)-positivi o 1 ml di sangue Rh(D)-positivo viene neutralizzato da circa 10 microgrammi (50 UI) di immunoglobulina anti-D.

**Prevenzione della immunizzazione anti-Rh(D) nelle donne Rh(D)-negative**

- **Profilassi pre-parto**

  - **Profilassi prenatale pianificata:**

    200-330 microgrammi (1000 – 1650 UI) nella 28^ settimana di gravidanza; in alcuni casi esistono presupposti per iniziare la profilassi prima.

  - **Profilassi prenatale a seguito di complicazioni della gravidanza:**

    Una singola dose deve essere somministrata appena possibile e comunque entro le 72 ore, se necessario ripetere la somministrazione ad intervalli di 6-12 settimane durante tutto il periodo di gravidanza

    **Gravidanza ectopica, mola idatiforme, aborto:**

    Prima della 12^ settimana di gravidanza: 120-150 microgrammi (600-750 UI) entro 72 h dall'evento.
    Dopo la 12^ settimana di gravidanza: 250-330 microgrammi (1250-1650 UI) entro 72 h dall'evento.

    **Amniocentesi, biopsia di villi coriali:**

    250-330 microgrammi (1250-1650 UI) entro 72 ore dall'intervento.

- **Profilassi post-parto:**

  La dose standard raccomandata è compresa tra 200 microgrammi (1000 UI) e 330 microgrammi (1650 UI), da somministrare alla madre non appena possibile dopo il parto, ed in ogni caso entro 72 h dal parto di un bambino Rh positivo (D,$D^{debole}$, $D^{parziale}$). Se sono trascorse più di 72 ore il prodotto non deve essere negato ma somministrato non appena possibile.

  La dose post-parto deve essere somministrata anche quando la profilassi pre-parto è stata somministrata e anche se può essere ancora dimostrata, nel siero materno, l'attività residua della profilassi prenatale.

Nel caso di somministrazione di una dose inferiore a quella raccomandata o nel caso di una sospetta emorragia feto-materna imponente (>4 ml (0.7%-0.8% delle donne)), ad esempio nel caso di anemia feto/neonatale o di morte fetale intrauterina, deve essere impiegato un metodo appropriato per



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

quantificare i globuli rossi fetali (per esempio, il test di Kleihauer-Betke, metodo basato sulla diluizione acida che permette di rilevare la presenza di emoglobina fetale, oppure la tecnica della citometria a flusso, che identifica specificatamente le cellule Rh(D)-positive). Conseguentemente devono essere somministrate ulteriori dosi di immunoglobulina anti-D (10 µg o 50 UI per 0,5 ml di globuli rossi fetali).

**Trasfusione di globuli rossi incompatibili**

La dose raccomandata è di 20 microgrammi (100 UI) di Immunoglobuline anti-D per 2 ml di sangue trasfuso Rh(D)-positivo o per 1 ml di concentrato di globuli rossi. La dose appropriata deve essere determinata per consultazione con uno specialista di trasfusioni di sangue. Ogni 48 ore devono essere eseguiti test di controllo per la ricerca di globuli rossi Rh(D)-positivi, e deve essere somministrata ulteriore Immunoglobulina anti-D fino a completa eliminazione dei globuli rossi Rh(D)-positivi dalla circolazione. Vedere paragrafo 4.4.

In caso di imponenti trasfusioni, è sufficiente una dose massima di 3000 microgrammi (15000 UI) indipendentemente dal fatto che il volume di trasfusione sia maggiore di 300 ml di sangue Rh(D)-positivo.

Si raccomanda l'uso di un prodotto alternativo nel caso in cui si possa raggiungere immediatamente un livello plasmatico adeguato. Se non sono disponibili prodotti intravenosi, deve essere somministrata per via intramuscolare la dose massima distribuita in più giorni.

**Modo di somministrazione**

**Per uso intramuscolare.**

Nel caso in cui il volume totale da somministrare sia troppo elevato (>2 ml per i bambini o > 5 ml per gli adulti), è consigliabile ripartire la somministrazione in sedi diverse.

Nel caso in cui la somministrazione intramuscolare sia controindicata (disturbi della coagulazione), qualora non sia disponibile un prodotto per uso endovenoso, l'iniezione può essere somministrata per via sottocutanea.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota ad uno qualsiasi dei componenti o alle immunoglobuline umane.

La somministrazione intramuscolare di PARTOBULIN è controindicata nei pazienti con disturbi della coagulazione che proibiscono una somministrazione per via intramuscolare.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

**AVVERTENZE**

Assicurarsi che PARTOBULIN non venga somministrato in un vaso sanguigno a causa del rischio di shock.

In caso di uso post-partum, il medicinale è destinato alla somministrazione materna. Non deve essere somministrato al neonato.



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Il prodotto non deve essere utilizzato in individui Rh(D)-positivi e individui già sensibilizzati all'antigene Rh(D).

Vere reazioni di ipersensibilità sono rare ma vi possono essere reazioni di tipo allergico alle immunoglobuline anti-D. A seguito di somministrazione di PARTOBULIN sono state osservate reazioni gravi e sistemiche (reazioni anafilattiche verso PARTOBULIN) e manifestazioni di ipotensione, dispnea, orticaria, edema della lingua e sintomi gastrointestinali.

PARTOBULIN contiene una piccola quantità di IgA. Sebbene le immunoglobuline anti-D siano state usate con successo per il trattamento di soggetti selezionati con deficit di IgA, i soggetti che presentano deficit di IgA potrebbero sviluppare anticorpi anti-IgA e manifestare reazioni anafilattiche dopo la somministrazione di componenti ematici contenenti IgA. Il medico curante dovrà valutare il beneficio derivante dal trattamento con Partobulin verso i potenziali rischi di reazioni da ipersensibilità..

Raramente le immunoglobuline umane anti-D possono indurre ipotensione con reazione anafilattica, anche in quei pazienti che hanno ben tollerato precedenti trattamenti con immunoglobuline umane. Il sospetto di reazioni di tipo allergico o anafilattico richiede l'interruzione immediata dell'iniezione. In caso di shock, è necessario implementare il trattamento medico standard per lo shock.

I pazienti sottoposti a una trasfusione incompatibile di globuli rossi che ricevono dosi elevate di immunoglobulina anti-D, devono essere sottoposti a monitoraggio clinico e a misurazione dei parametri biologici per valutare sintomi ed entità di una reazione emolitica.

Al termine della somministrazione di PARTOBULIN i pazienti devono essere tenuti in osservazione per almeno 20 minuti.

Le misure standard per prevenire le infezioni causate dall'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool plasmatici per i marker specifici di infezione e l'inclusione di procedure di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus. Ciononostante, quando si somministrano prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere esclusa completamente. Questo vale anche per virus e altri patogeni emergenti o di natura sconosciuta.

Le misure adottate sono considerate efficaci contro i virus con involucro lipidico quali HIV, HBV e HCV e contro il virus senza involucro lipidico HAV e parvovirus B19..
Esiste una rassicurante esperienza clinica in merito alla mancata trasmissione di epatite A o parvovirus B19 con immunoglobuline e si ritiene che il notevole contenuto di anticorpi dia un importante contributo alla sicurezza virale.

È fortemente consigliato che, ogni qualvolta sia somministrato PARTOBULIN ad un paziente, il nome e il numero di lotto del prodotto vengano registrati per mantenere un legame tra il paziente e il lotto del prodotto.

Non sono stati eseguiti studi clinici per la valutazione della percentuale di efficacia ottenuta, dopo somministrazione di PARTOBULIN, in pazienti di età superiore ai 65 anni rispetto ai pazienti più giovani.

Non sono stati eseguiti studi clinici controllati per la valutazione della sicurezza ed efficacia d'uso di Partobulin nei pazienti pediatrici.

## 4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Vaccini con virus vivi attenuati
L'immunizzazione attiva con vaccini ottenuti da virus vivi (es. vaccini anti-morbillo, parotite o rosolia) deve essere rimandata di almeno 3 mesi dopo l'ultima somministrazione di immunoglobuline anti-D, in quanto l'efficacia del vaccino ottenuto da virus vivi può risultare compromessa. Nel caso in cui sia necessario somministrare le immunoglobuline anti-D entro 2-4 settimane dalla vaccinazione con virus vivi, l'efficacia di tale vaccinazione può risultare compromessa.

Interferenza con test sierologici

Dopo l'infusione di immunoglobulina, l'incremento transitorio dei vari anticorpi trasferiti passivamente nel sangue del paziente può portare a risultati falsi positivi nei test sierologici.

La trasmissione passiva di anticorpi contro gli antigeni eritrocitari, (ad esempio A, B e D) può interferire con alcuni test sierologici per anticorpi eritrocitari ( test di Coombs), in modo particolare nei neonati Rh(D)-positivi le cui madri avevano ricevuto la profilassi prenatale.

## 4.6 Gravidanza e allattamento

Questo medicinale è destinato per l'uso in gravidanza.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

Non ci sono dati robusti, derivati da studi clinici, sulla frequenza di reazioni avverse. Le seguenti reazioni avverse sono state riportate da esperienze post-marketing, elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA; all'interno di ciascuna classe d'organo, gli eventi avversi sono elencati secondo un ordine di gravità.

| **Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA** | Termine MedDRA preferito |
|---|---|
| DISTURBI DEL SISTEMA IMMUNITARIO | Shock anafilattico, ipersensibilità |
| PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO | Cefalea |
| PATOLOGIE CARDIACHE | Tachicardia |
| PATOLOGIE VASCOLARI | Ipotensione |
| PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE | Dispnea |
| PATOLOGIE GASTROINTESTINALI | Edema della lingua, vomito, nausea |



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

| | |
|---|---|
| PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO | Orticaria, eruzione cutanea, eritema, prurito |
| PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCHELETRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO | Dolore dorsale, artralgia |
| PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE | Piressia, brividi, malessere, edema periferico, reazioni in sede di iniezione (inclusi gonfiore, dolore, indurimento, calore, prurito, eritema) |

Per informazioni sulla sicurezza virale, vedere paragrafo 4.4.

### 4.9 Sovradosaggio

Non sono conosciuti sintomi da sovradosaggio per PARTOBULIN.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: sieri immuni e immunoglobuline: immunoglobuline anti-D (Rh). Codice ATC: J06BB01.

Le immunoglobuline anti-D contengono anticorpi specifici (IgG) contro l'antigene D ($Rh_o$) degli eritrociti umani.

Durante la gravidanza, e specialmente al momento della nascita, eritrociti fetali possono entrare nel circolo ematico materno. Nei casi in cui la donna è Rh(D)-negativo e il feto Rh(D)-positivo, la donna può immunizzarsi verso l'antigene Rh(D) e produrre anticorpi, contro il fattore Rh(D), che attraversano la barriera placentare e possono causare la malattia emolitica nel neonato. L'immunizzazione passiva con immunoglobuline anti D previene l'immunizzazione Rh(D) in più del 99% dei casi se, subito dopo l'esposizione agli eritrociti Rh(D)-positivi fetali, è stata somministrata una sufficiente dose di immunoglobulina anti-D. Il meccanismo attraverso il quale le immunoglobuline anti-D sopprimono l'immunizzazione verso gli erirociti Rh(D)-positivi non è noto. La soppressione potrebbe essere legata alla distruzione degli eritrociti dal circolo ematico prima che essi raggiungano i siti immunocompetenti o, potrebbe essere dovuta a meccanismi più complicati che coinvolgono il riconoscimento di antigeni estranei e la presentazione antigenica ad opera di cellule specifiche ai siti appropriati in presenza o assenza dell'anticorpo.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Livelli misurabili di anticorpi si ottengono almeno 24 ore dopo l'iniezione intramuscolare. Generalmente i livelli sierici massimi vengono raggiunti 2-3 giorni dopo la somministrazione.

L'emivita delle immunoglobuline umane anti-D è di circa 3-4 settimane. Questa emivita può variare da paziente a paziente.



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il catabolismo delle IgG e dei complessi di IgG ha luogo prevalentemente nel sistema reticolo-endoteliale.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi sulla tossicità con una singola dose dimostrano che dosi varie volte superiori a quella consigliata per gli esseri umani non hanno effetti tossici su modelli animali.

Le prove di tossicità per ripetute somministrazioni su modelli animali non sono realizzabili a causa della interferenza con anticorpi sviluppati contro la proteina eterologa.

Poiché dall'esperienza clinica non è emersa alcuna indicazione circa eventuali effetti cancerogeni o mutageni, gli studi sperimentali, in particolar modo nelle specie eterologhe, non sono ritenuti necessari.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

| | |
|---|---|
| Polietilen glicole | ≤ 8,0 mg/ml |
| Glicina | 22,5 mg/ml |
| Cloruro di sodio | 3,0 mg/ml |

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

18 mesi.
PARTOBULIN non deve essere utilizzato dopo la data di scadenza riportata in etichetta esterna.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura tra +2/+8°C.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Non congelare.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita in vetro neutro di tipo I contenente 1 ml di soluzione contenente 250 microgrammi (1250 U.I.) di immunoglobulina anti-D.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto deve essere portato a temperatura ambiente prima dell'uso.

Generalmente la soluzione appare limpida o leggermente opalescente. Non utilizzare soluzioni torbide o con depositi.



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Dopo aver rimosso la protezione dell'ago il prodotto deve essere somministrato immediatamente per prevenire la possible occlusione dell'ago.

## 7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1220 Vienna, Austria

**CONCESSIONARIA:**

Baxter S.p.A.
Piazzale dell'Industria, 20
I-00144 Roma - Italia

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PARTOBULIN 1250 U.I. soluzione iniettabile per uso intramuscolare AIC n. 021974035

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2010

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Dicembre 2011

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*