

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IGAMAD 1500 UI/2 ml SOLUZIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRE-RIEMPITA PER USO INTRAMUSCOLARE

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa pre-riempita contiene 1500 UI (300 µg *) di immunoglobulina umana anti-D (Rh).

Un ml contiene 750 UI (150 µg *) di immunoglobulina umana anti-D (Rh).

* 100 microgrammi di immunoglobulina umana anti-D (Rh) corrispondono a 500 Unità Internazionali (UI).

Il contenuto di proteine umane è 160 g/l di cui almeno il 95% è rappresentato da IgG.

Il contenuto di IgA è inferiore a 1 mg/ml.

- Eccipienti:

Sodio cloruro: 6 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa pre-riempita per uso intramuscolare.

La soluzione si presenta chiara e da giallo pallido a marrone chiaro. Si può verificare la formazione di una leggera opalescenza o di una piccola quantità di particolato durante la conservazione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La somministrazione di Igamad è indicata per:

Profilassi dell'immunizzazione Rh(D) in donne Rh(D) negative.

- Profilassi pre-natale

-Profilassi pre-natale programmata.

-Profilassi pre-natale a seguito di complicanze della gravidanza, inclusi:

Aborto/minaccia d'aborto, gravidanza ectopica o mole idatiforme, morte intrauterina del feto (IUFD), emorragia transplacentare (TPH) derivante da emorragia pre-parto (APH), amniocentesi, biopsia coriale, procedure di manipolazione ostetrica (ad esempio: versione cefalica esterna, interventi invasivi, cordocentesi, trauma addominale contusivo o intervento terapeutico sul feto).

- Profilassi post-natale
 - Parto di un bambino Rh(D) positivo (D, D^{debole}, D^{parziale}).

Trattamento di soggetti Rh(D) negativi dopo trasfusioni incompatibili di sangue Rh(D) positivo o di altri prodotti contenenti eritrociti Rh(D) positivi, ad esempio concentrati piastrinici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

Per via intramuscolare.

Se è richiesta la somministrazione di una dose elevata (> 2 ml per i bambini o > 5 ml per gli adulti) è raccomandato somministrarla in dosi frazionate e in siti anatomici differenti.

Se la somministrazione intramuscolare è controindicata (per disturbi della coagulazione) il paziente deve essere trattato con altri prodotti.

Dopo l'iniezione deve essere applicata un'accurata pressione manuale nel sito di iniezione mediante una compressa di garza.

Posologia

La dose di immunoglobulina umana anti-D (Rh) deve essere determinata in base al livello di esposizione degli eritrociti Rh(D) positivi e si basa sulla conoscenza che 0.5 ml di eritrociti Rh(D) positivi concentrati o 1 ml di sangue intero Rh(D) positivo sono neutralizzati da circa 10 microgrammi (50 UI) di immunoglobulina umana anti-D (Rh).

Le seguenti dosi raccomandate sono basate su studi clinici condotti con altri prodotti contenenti immunoglobulina umana anti-D (Rh).

Prevenzione dell'immunizzazione Rh(D) in donne Rh(D) negative

- *Profilassi pre-natale:* in accordo alle raccomandazioni generali, la dose da somministrare è compresa tra 50-330 microgrammi o 250-1650 UI.

- Profilassi pre-natale programmata:

Una dose singola tra la 28^a e la 30^a settimana di gestazione o due dosi alla 28^a e 34^a settimana.

- Profilassi pre-natale a seguito di complicanze della gravidanza:

Una dose singola deve essere somministrata il prima possibile e comunque entro 72 ore e se necessario ripetuta ad intervalli di 6-12 settimane durante la gravidanza.

- *Profilassi post-natale:* in accordo alle raccomandazioni generali, la dose da somministrare è compresa tra 100-300 microgrammi o 500-1500 UI. Se è somministrata la dose più bassa (100 microgrammi o 500 UI) devono essere effettuati test per quantificare l'entità dell'emorragia materno-fetale.

Per l'impiego post-natale, il prodotto deve essere somministrato alla madre il prima possibile e comunque entro 72 ore dal parto di un bambino Rh positivo (D, D^{debole}, D^{parziale}). Se sono trascorse più di 72 ore, la somministrazione deve avvenire comunque il prima possibile.

La dose post-natale deve essere somministrata anche quando la profilassi pre-natale è stata effettuata ed anche se è ancora presente nel siero materno un'attività residua della profilassi pre-natale.

Se si sospetta un'emorragia materno-fetale massiva (> 4 ml (0.7%-0.8% delle donne)), ad esempio in caso di anemia fetale/neonatale o di morte fetale intrauterina, deve essere quantificata la sua entità con un metodo adeguato, ad esempio il test di eluizione acida di Kleihauer-Betke per la determinazione del livello di emoglobina fetale (HbF) o la citometria a flusso che identifica in maniera specifica le cellule Rh(D) positive. Dosi supplementari di immunoglobulina umana anti-D (Rh) devono essere somministrate come stabilito (10 microgrammi o 50 UI ogni 0.5 ml di eritrociti fetali).

Trasfusioni incompatibili di eritrociti

La dose raccomandata è 20 microgrammi (100 UI) di immunoglobulina umana anti-D (Rh) per ogni 2 ml di sangue intero Rh(D) positivo trasfuso, o per 1 ml di concentrato eritrocitario. La dose appropriata deve essere determinata consultando uno specialista in trasfusioni di sangue. Devono essere effettuati ogni 48 ore test di monitoraggio (follow-up) per identificare gli eritrociti Rh(D) positivi e la somministrazione di immunoglobulina umana anti-D (Rh) deve continuare fino alla totale scomparsa degli eritrociti Rh(D) positivi dal circolo sanguigno. In caso di trasfusioni incompatibili più ampie, è sufficiente una dose massima di 3000 microgrammi (15000 UI), indipendentemente dal fatto che il volume trasfuso di eritrociti Rh(D) positivi sia maggiore di 300 ml.

Si raccomanda l'uso di un prodotto alternativo per via endovenosa che permetta di raggiungere immediatamente adeguati livelli plasmatici. Se non è disponibile alcun prodotto endovenoso, l'elevato volume necessario dovrà essere somministrato per via intramuscolare in un periodo di diversi giorni.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Accertarsi che Igamad non sia somministrato per via endovenosa, poiché può causare shock.

Nel caso di uso post-parto, il prodotto deve essere somministrato alla madre. Non deve essere somministrato al neonato.

Il prodotto non è indicato per donne Rh(D) positive e per donne precedentemente immunizzate contro l'antigene Rh(D).

Vere reazioni da ipersensibilità sono rare ma possono manifestarsi risposte di tipo allergico all'immunoglobulina umana anti-D (Rh). I pazienti devono essere informati dei primi segni delle reazioni di ipersensibilizzazione, inclusi orticaria, orticaria diffusa, costrizione al torace, sibilo, ipotensione e anafilassi. Il trattamento richiesto dipende dalla natura e gravità dell'effetto collaterale.

Igamad contiene una piccola quantità di IgA. Sebbene l'immunoglobulina umana anti-D (Rh) sia stata usata con successo nel trattamento di soggetti con deficit di IgA, gli individui con deficit di IgA possono sviluppare anticorpi anti-IgA ed andare incontro a reazioni anafilattiche dopo la

somministrazione di medicinali derivati dal plasma che contengono le IgA. Il medico deve valutare il beneficio del trattamento con Igamad rispetto al rischio potenziale di reazioni di ipersensibilità.

Raramente, l'immunoglobulina umana anti-D (Rh) può indurre una riduzione della pressione arteriosa con reazione anafilattica, anche nei pazienti che in passato hanno ben tollerato il trattamento con immunoglobulina umana.

Il sospetto di reazioni di tipo allergico o anafilattico impone l'immediata interruzione dell'iniezione. In caso di shock, deve essere attuato il trattamento medico standard per lo shock.

Pazienti che ricevono dosi molto elevate di immunoglobulina umana anti-D (Rh) a causa di trasfusioni incompatibili, devono essere monitorati clinicamente e attraverso parametri biologici, a causa del rischio di una reazione emolitica.

Informazioni sulla sicurezza relativamente ad agenti trasmissibili

Misure standard per prevenire infezioni dovute all'uso di prodotti medicinali preparati a partire da sangue o plasma umani includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei plasma pool per la ricerca di marcatori specifici d'infezione e l'inclusione di procedure durante la produzione capaci di inattivare/rimuovere virus. Nonostante ciò, quando vengono somministrati medicinali preparati a partire da sangue o plasma umani, non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò vale anche per virus ed altri patogeni sconosciuti o emergenti.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus con involucro lipidico come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV), e per il virus senza involucro lipidico dell'epatite A (HAV). Le misure adottate hanno un valore limitato contro i virus senza involucro lipidico come il parvovirus B19.

Esiste una rassicurante esperienza clinica in merito alla mancata trasmissione di epatite A o parvovirus B19 tramite immunoglobuline e si presume che il contenuto di anticorpi apporti un importante contributo alla sicurezza virale.

È fortemente raccomandato che ogni volta che si somministra Igamad al paziente, siano registrati il nome ed il numero di lotto del prodotto, affinché sia mantenuta traccia della corrispondenza tra il paziente ed il lotto di prodotto usato.

Popolazione pediatrica

Si prevede che le stesse avvertenze menzionate per gli adulti possano essere applicate anche alla popolazione pediatrica.

Avvertenze relative agli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Vaccini con virus vivi attenuati

L'immunizzazione attiva tramite vaccini con virus vivi attenuati (ad esempio: morbillo, parotite, rosolia e varicella) deve essere effettuata 3 mesi dopo l'ultima somministrazione di immunoglobulina umana anti-D (Rh), dato che l'efficacia dei vaccini con virus vivi attenuati può essere diminuita.

In caso di vaccinazione per il morbillo, questa diminuzione può durare fino ad un anno. Pertanto i pazienti che ricevono il vaccino per il morbillo devono essere sottoposti a controlli dei livelli di anticorpi.

Se è necessario somministrare immunoglobulina umana anti-D (Rh) entro 2-4 settimane da una vaccinazione con virus vivo attenuato, l'efficacia di tale vaccinazione può essere diminuita.

Interferenza con i test sierologici

Dopo somministrazione di immunoglobuline, si può verificare un aumento transitorio di vari anticorpi nel sangue dei pazienti che può dare origine a risultati falsi positivi nei test sierologici.

La trasmissione passiva di anticorpi contro gli antigeni eritrocitari, ad esempio A, B, o D può interferire con alcuni test sierologici di tipizzazione ematica, come il test dell'antiglobulina (test di Coombs), in particolare in neonati Rh(D) positivi le cui madri hanno ricevuto la profilassi pre-natale.

Popolazione pediatrica

Si prevede che le stesse interazioni indicate per gli adulti possano essere osservate anche nella popolazione pediatrica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Igamad è destinato all'uso in gravidanza.

Allattamento

Questo medicinale può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità in animali usando Igamad. Dall'esperienza clinica con immunoglobulina umana anti-D (Rh) si attende che non ci siano effetti dannosi sulla fertilità.

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

Igamad non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Come per tutte le immunoglobuline umane normali somministrate per via intramuscolare possono verificarsi le seguenti reazioni:

Reazioni avverse quali brividi, mal di testa, vertigini, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, ipotensione e moderata lombalgia possono verificarsi occasionalmente.

Raramente le immunoglobuline umane possono causare un brusco abbassamento della pressione arteriosa e, in casi isolati, shock anafilattico, anche quando il paziente non ha mostrato ipersensibilità a precedenti somministrazioni.

Reazioni locali ai siti di iniezione: gonfiore, dolore, arrossamento, indurimento, calore locale, prurito, lividi ed eruzioni cutanee.

Le reazioni avverse riportate nella tabella sottostante derivano dall'esperienza post-marketing di Igamad. La frequenza con cui tali reazioni si manifestano non è nota.

Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA (SOC)	Reazioni avverse con Termine MedDRA Preferito (PT)	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Prurito, orticaria	Non nota

Inoltre in seguito alla somministrazione di immunoglobuline umane anti-D per via intramuscolare sono stati segnalati anche i seguenti effetti indesiderati: tachicardia e malessere.

Per informazioni sulla sicurezza riguardo agli agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Le conseguenze del sovradosaggio non sono note.

Popolazione pediatrica

Informazioni relative al sovradosaggio nei bambini non sono state accertate con Igamad.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sieri immuni e immunoglobuline: immunoglobuline anti-D (Rh), codice ATC: J06BB01.

L'immunoglobulina umana anti-D (Rh) contiene anticorpi specifici (IgG) contro l'antigene D (Rh) degli eritrociti umani.

Può contenere anche anticorpi contro altri antigeni Rh, ad esempio anticorpi anti-Rh C.

Durante la gravidanza e soprattutto al momento del parto, gli eritrociti fetali possono entrare nel circolo sanguigno materno. Se la donna è Rh(D) negativa ed il feto è Rh(D) positivo, la donna può immunizzarsi contro gli antigeni Rh(D) e produrre anticorpi anti-Rh(D) che attraversano la placenta e possono causare la malattia emolitica del neonato. L'immunizzazione passiva con immunoglobuline umane anti-D (Rh) previene l'immunizzazione Rh(D) nel 99% dei casi, purchè una dose sufficiente di immunoglobuline umane anti-D (Rh) venga somministrata abbastanza precocemente dopo l'esposizione ad eritrociti fetali Rh(D) positivi.

Il meccanismo attraverso il quale le immunoglobuline umane anti-D (Rh) sopprimono l'immunizzazione nei confronti degli eritrociti Rh(D)-positivi è sconosciuto. La soppressione può essere dovuta alla clearance degli eritrociti dal circolo sanguigno prima che raggiungano i siti immunocompetenti, o può essere dovuta ad un meccanismo più complesso che coinvolge il riconoscimento di antigeni estranei e la presentazione dell'antigene da parte delle cellule presentanti gli antigeni ai siti appropriati in presenza o assenza di anticorpo.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili studi specifici di efficacia e sicurezza condotti nella popolazione pediatrica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'immunoglobulina umana anti-D (Rh) somministrata per via intramuscolare è assorbita lentamente nel circolo sanguigno del paziente e raggiunge un livello sierico massimo dopo 2-3 giorni.

L'immunoglobulina umana anti-D (Rh) ha un'emivita di circa 3-4 settimane. L'emivita può variare da paziente a paziente.

Le IgG ed i complessi di IgG vengono catabolizzati nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono costituenti fisiologici del corpo umano. Test di tossicità a dose singola condotti negli animali non hanno rilevanza in quanto dosi più elevate danno origine solo ad un sovraccarico.

Test di tossicità a dosi ripetute e studi di tossicità embrio-fetale non sono effettuabili a causa delle interferenze con gli anticorpi. Non sono disponibili studi sugli effetti del medicinale sul sistema immunitario del neonato.

Considerato che l'esperienza clinica non ha evidenziato alcun segno di effetti oncogeni e mutageni correlati alle immunoglobuline, gli studi preclinici sperimentali non sono considerati necessari, in modo particolare quelli su specie eterologhe.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Glicina 45 mg
- Sodio cloruro 6 mg
- Acqua p.p.i. q.b.a 2 ml

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C) nell'imballaggio esterno. Non congelare.

Non usare dopo la data di scadenza.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Igamad è fornito in siringa (vetro di tipo I) pre-riempita contenente 1500 UI (300 microgrammi)/2 ml di immunoglobulina umana anti-D (Rh).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto deve essere portato a temperatura ambiente o alla temperatura corporea prima di essere utilizzato.

La colorazione può variare da incolore a giallo pallido fino a marrone chiaro.

Non utilizzare soluzioni che appaiono torbide o presentano depositi.

Il prodotto in soluzione deve essere ispezionato visivamente per la presenza di materiale particolato o per cambiamento di colore prima di essere somministrato.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - SPAGNA

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IGAMAD "1500 UI/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare" siringa pre-riempita: AIC
n° 033867021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02 Maggio 2000

Data del rinnovo più recente: 15 Aprile 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco