

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

RhoGAM Ultra-Filtered PLUS 300 microgrammes solution injectable
RhoGAM Ultra-Filtered PLUS 50 microgrammes solution injectable

Immunoglobuline anti-D humaine

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

RhoGAM Ultra-Filtered PLUS 300 µg :

1 dose contient une quantité suffisante d'immunoglobuline anti-D humaine (au moins 300 µg, 1500 UI) pour réprimer la réaction immunitaire à 15 ml (ou moins) de globules rouges Rh(D) positifs.

Le contenu en protéines humaines est de 50 mg/ml ±10 mg/ml, dont au moins 98 % d'IgG.

Le volume de liquide peut varier de 0,5 à 1,2 ml pour la dose de 300 µg.

RhoGAM Ultra-Filtered PLUS 50 µg :

1 dose contient une quantité suffisante d'immunoglobuline anti-D humaine (au moins 50 µg, 250 UI) pour réprimer la réaction immunitaire à 2,5 ml (ou moins) de globules rouges Rh(D) positifs.

Le contenu en protéines humaines est de 50 mg/ml ±10 mg/ml, dont au moins 98 % d'IgG.

Le volume de liquide peut varier de 0,3 à 1,2 ml pour la dose de 50 µg.

La teneur maximale en IgA est de 5 microgrammes/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable. Seringue préremplie pour injection par voie intramusculaire

La solution doit être limpide ou légèrement opalescente.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D) négatives

- Prophylaxie anténatale
 - Prophylaxie anténatale programmée
 - Prophylaxie anténatale après diverses complications de la grossesse, notamment : Avortement/menace d'avortement, grossesse extra-utérine ou môle hydatiforme, hémorragie transplacentaire consécutive à une hémorragie ante partum, une amniocentèse, une biopsie chorionique ou à des procédures de manipulation obstétricale, p. ex. version externe, traumatisme abdominal ou intervention thérapeutique sur le fœtus.
- Prophylaxie postnatale
 - Naissance d'un enfant Rh(D) positif (D, D^{faible}, D^{partiel}).

Traitement de patients Rh(D) négatifs après une transfusion incompatible de sang ou d'autres produits contenant des globules rouges Rh(D) positifs, p. ex. concentré plaquettaire

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D) négatives

- Prophylaxie anténatale

Une seule dose de RhoGAM Ultra-Filtered PLUS 300 µg doit être administrée à titre prophylactique de routine après 26 à 28 semaines de grossesse.

Une seule dose de RhoGAM Ultra-Filtered PLUS 300 µg doit être administrée dans les 72 heures en cas d'une exposition suspectée ou connue à des globules rouges Rh(D) positifs dans les indications anténatales suivantes : amniocentèse, biopsie de villosités chorales et prélèvement percutané de sang de cordon, traumatisme abdominal ou procédures de manipulation obstétricale, grossesse extra-utérine ou chorioépithéliome, avortement ou menace d'avortement à tout stade de la grossesse, lorsque la grossesse se poursuit.

Remarque : en cas d'administration prophylactique prénatale, il est essentiel que la mère reçoive une dose postnatale si l'enfant est Rh(D) positif. En cas d'avortement ou de menace d'avortement jusqu'à la 12^e semaine de grossesse incluse ou si le niveau d'exposition aux globules rouges Rh(D) non compatibles est inférieur à 2,5 ml, une seule dose de RhoGAM Ultra-Filtered PLUS 50 µg doit être administrée dans les 72 heures suivant l'exposition suspectée ou connue.

- Prophylaxie postnatale

Une seule dose de RhoGAM Ultra-Filtered PLUS 300 µg doit être administrée dès que possible dans les 72 heures suivant l'accouchement. L'immunoglobine anti-D peut néanmoins assurer une protection contre l'immunisation Rh(D) lorsqu'elle est administrée jusqu'à 13 jours après l'exposition à des globules rouges Rh(D) positifs.

Si l'accouchement survient dans les 3 semaines suivant l'administration de la dernière dose prénatale, il est possible de ne pas administrer la dose postnatale. Un test d'hémorragie materno-fœtale doit être réalisé afin de déterminer si l'exposition est supérieure à 15 ml de globules rouges Rh(D) positifs. Des doses supplémentaires de RhoGAM Ultra-Filtered PLUS doivent être administrées si la patiente a été exposée à plus de 15 ml de globules rouges Rh(D) positifs. Chez les patientes nécessitant plusieurs doses de RhoGAM Ultra-Filtered PLUS, on peut procéder à un test de recherche des érythrocytes d'origine foetale (par exemple par élution, test des rosettes, cytométrie en flux) afin de déterminer le degré d'exposition. Administrer 20 µg de RhoGAM Ultra-Filtered PLUS par ml de globules rouges Rh(D) positifs en cas de suspicion ou de présence confirmée d'une hémorragie transplacentaire. Si le calcul du nombre de doses requises ne fournit pas un chiffre entier, arrondir au nombre supérieur.

Traitement de personnes Rh(D) négatives après une transfusion non compatible de sang ou d'autres produits sanguins contenant des globules rouges Rh(D) positifs

Administrer une seule dose de RhoGAM Ultra-Filtered PLUS 300 µg par 15 ml de globules rouges

Rh(D) positifs transfusés, qu'il s'agisse d'une transfusion de globules rouges, de sang total ou de composés sanguins tels que des plaquettes ou des granulocytes dérivés de sang Rh(D) positif. Si le calcul du nombre de doses requises ne fournit pas un chiffre entier, arrondir au nombre supérieur. Si moins de 2,5 ml de globules rouges Rh(D) non compatibles ont été transfusés, on peut administrer une seule dose de RhoGAM Ultra-Filtered PLUS 50 µg.

Mode d'administration

Voie intramusculaire

Si un volume total important (> 5 ml) est nécessaire, il est recommandé de le répartir en plusieurs doses plus faibles à des sites différents. Les injections peuvent être réparties dans le temps, mais la dose totale doit être administrée dans les 72 heures suivant l'accouchement ou l'exposition aux globules rouges Rh(D) positifs.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Veiller à ne pas administrer RhoGAM Ultra-Filtered PLUS par voie intraveineuse en raison du risque de choc.

En cas d'utilisation postnatale, le produit doit être administré à la mère. Il ne doit pas être administré à l'enfant nouveau-né.

Le produit n'est pas destiné à être utilisé chez les femmes Rh(D) positives ni chez les femmes déjà immunisées contre l'antigène Rh(D).

Les véritables réactions d'hypersensibilité sont rares mais des réactions allergiques à l'immunoglobuline anti-D peuvent se produire.

RhoGAM Ultra-Filtered PLUS contient une faible quantité d'IgA. Même si l'immunoglobuline anti-D a été utilisée avec succès pour traiter des patients ayant un déficit sélectif en IgA, les patients ayant un déficit en IgA peuvent développer des anticorps IgA et présenter des réactions anaphylactiques après l'administration de produits dérivés du plasma contenant des IgA. Le médecin doit donc évaluer soigneusement les bénéfices du traitement par RhoGAM Ultra-Filtered PLUS et les risques potentiels de réactions d'hypersensibilité.

Dans de rares cas, l'immunoglobuline anti-D humaine peut induire une chute de la tension artérielle s'accompagnant d'une réaction anaphylactique, même chez des patients ayant bien toléré un traitement antérieur par immunoglobuline humaine.

En cas de suspicion de réactions allergiques ou anaphylactiques, interrompre immédiatement l'injection. En cas de choc, mettre en place le traitement médical standard du choc.

Les patients ayant reçu une transfusion non compatible et recevant des doses très élevées d'immunoglobuline anti-D doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et d'un contrôle des paramètres biologiques, vu le risque de réaction hémolytique.

Les mesures classiques de prévention des infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain, comprennent entre autres la sélection des donneurs, le dépistage de marqueurs spécifiques d'infection dans les dons individuels et les pools plasmatiques ainsi que l'ajout d'étapes de production efficaces pour l'inactivation/l'élimination des virus. Malgré la prise de ces mesures, il est impossible d'exclure totalement le risque de

transmission d'agents infectieux au cours de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Ceci s'applique également aux virus et autres agents pathogènes inconnus ou nouveaux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces pour les virus encapsulés tels que le VIH, le VHB et le VHC et pour les virus non encapsulés tels que le VHA et le parvovirus B19.

L'expérience clinique est rassurante en ce qui concerne l'absence de transmission du virus de l'hépatite A ou du parvovirus B19 au cours de l'utilisation d'immunoglobulines. On estime également que le taux d'anticorps contribue largement à la sécurité du point de vue viral.

Il est fortement recommandé de noter le nom et numéro de lot du produit, lors de chaque administration de RhoGAM Ultra-Filtered PLUS 300 microgrammes (1500 UI) ou de RhoGAM Ultra-Filtered PLUS 50 microgrammes (250 UI), afin de garder la trace du lien entre le patient et le lot de produit.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Vaccins à base de virus vivants atténués

L'immunisation active par des vaccins à base de virus vivants (p. ex. rougeole, oreillons et rubéole) doit être repoussée à 3 mois après la dernière administration d'immunoglobuline anti-D, car l'efficacité du vaccin à base de virus vivants pourrait être compromise.

Si l'immunoglobuline anti-D doit être administrée dans les 2 à 4 semaines suivant une vaccination à base de virus vivants, l'efficacité de cette dernière peut être compromise.

Interférence avec les tests sérologiques

Après injection d'immunoglobuline, l'élévation transitoire des divers anticorps transférés passivement dans le sang du patient peut induire des résultats faux positifs aux tests sérologiques. La transmission passive d'anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires, p. ex. A, B et D, peut interférer avec certains tests sérologiques de détection d'anticorps dirigés contre les globules rouges, p. ex. le test à l'antiglobuline (test de Coombs), notamment chez les nouveau-nés Rh(D) positifs dont la mère a reçu une prophylaxie prénatale.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament est utilisé pendant la grossesse.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

RhoGAM Ultra-Filtered PLUS n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été signalés par des patients au cours d'études cliniques et après la mise sur le marché du produit.

Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$); très rare ($<1/10\ 000$); fréquence indéterminée* (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Réaction indésirable	Fréquence
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité, réactions anaphylactiques, y inclus dyspnée et choc	Rare
Affections du système nerveux	Céphalées	Peu fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie	Rare
Affections vasculaires	Hypotension	Rare
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée, érythème, démangeaisons, prurit	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies	Fréquence indéterminée*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, malaises, frissons Au site d'administration : gonflement, douleur, érythème, induration, chaleur, prurit, éruption cutanée, démangeaisons	Peu fréquent Fréquence indéterminée*

Une douleur locale et une sensibilité peuvent également survenir à l'endroit d'injection ; il est possible d'éviter ces effets indésirables en répartissant l'injection de doses plus élevées à différents sites d'injection.

Pour des informations sur la sécurité virale, voir rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Villa Louvigny – Allée Marconi

L-2120 Luxembourg

Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Surdosage

Les conséquences d'un surdosage ne sont pas connues.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosérums et immunoglobulines : immunoglobuline anti-D (Rh). Code ATC : J06BB01.

L'immunoglobuline anti-D contient des anticorps spécifiques (IgG) contre l'antigène D(Rh) des érythrocytes humains.

Mécanisme d'action

Pendant la grossesse et en particulier au moment de la naissance, les globules rouges d'origine foetale peuvent s'introduire dans la circulation maternelle. Si la femme est Rh(D) négative et le fœtus Rh(D) positif, la femme peut s'immuniser contre l'antigène Rh(D) et produire des anticorps anti-Rh(D) qui traversent le placenta et peuvent provoquer une affection hémolytique chez le nouveau-né. L'immunisation passive par l'immunoglobuline anti-D empêche l'immunisation Rh(D) dans plus de 99 % des cas, à condition qu'une dose adéquate d'anticorps anti-D soit administrée suffisamment vite après l'exposition aux globules rouges Rh(D) positifs d'origine foetale.

On ignore le mécanisme expliquant que l'immunoglobuline anti-D réprime l'immunisation contre les globules rouges Rh(D) positifs. La répression peut être liée à l'élimination des globules rouges de la circulation sanguine, avant qu'ils n'atteignent les sites immunocompétents, ou elle peut être due à des mécanismes plus complexes, impliquant la reconnaissance d'antigènes étrangers et la présentation de l'antigène par les cellules appropriées aux sites correspondants, en présence ou en l'absence d'anticorps.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'immunoglobuline anti-D humaine administrée par voie intramusculaire est lentement absorbée dans la circulation du receveur et atteint son maximum en 5 jours.

Biotransformation

Les IgG et les complexes IgG sont dégradés dans les cellules du système réticuloendothélial.

Élimination

L'immunoglobuline anti-D humaine a une demi-vie d'environ 3 à 4 semaines. Cette demi-vie peut varier d'un patient à l'autre.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'existe aucune donnée préclinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycine,
Chlorure de sodium,

Polysorbate 80,
Acide chlorhydrique,
Hydroxyde de sodium,
Eau pour préparations injectables.

RhoGAM Ultra-Filtered PLUS ne contient pas de thiomersal ni aucun autre conservateur.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8 °C).
Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le volume de liquide peut varier de 0,5 à 1,2 ml pour la dose de 300 µg.
Le volume de liquide peut varier de 0,3 à 1,2 ml pour la dose de 50 µg.
Seringues préremplies contenant une seule dose de 300 µg de RhoGAM Ultra-Filtered PLUS ; l'emballage contient 1, 5 ou 25 seringues.
Seringues préremplies contenant une seule dose de 50 µg de RhoGAM Ultra-Filtered PLUS ; l'emballage contient 1, 5 ou 25 seringues.
RhoGAM Ultra-Filtered PLUS est livré avec un système d'administration sans latex.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution doit être limpide ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou si elle présente un dépôt.
Le produit à injecter doit être amené à température ambiante ou à température corporelle avant l'injection.

La seringue contenant RhoGAM Ultra-Filtered PLUS est équipée d'un dispositif de sécurité. Pour administrer RhoGAM Ultra-Filtered PLUS avec le dispositif de sécurité, procéder de la manière suivante : administrer d'abord l'injection selon le protocole standard en veillant à ce que les doigts se trouvent au contact du cylindre de la seringue à travers les orifices du dispositif de sécurité pour prévenir son activation prématurée. Après l'injection, utiliser la main libre pour glisser le dispositif de sécurité par-dessus l'aiguille. Un « clic » se fait entendre, indiquant l'activation correcte (garder à tout moment les mains en retrait de l'aiguille).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Kedrion S.p.A.
Località Ai Conti
IT-55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (LU)

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

RhoGAM Ultra-Filtered PLUS 300 µg : BE001294
RhoGAM Ultra-Filtered PLUS 50 µg : BE254886

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :
RhoGAM Ultra-Filtered PLUS 300 µg : 1 janvier 1969
RhoGAM Ultra-Filtered PLUS 50 µg : 15 septembre 2003

Date de renouvellement : 15 septembre 2003

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 09/2018