

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA con
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

27 giugno 2022

PLASMAGRADE® (plasma umano congelato): potenziale rischio di alloimmunizzazione dovuto alla presenza di anticorpi irregolari antieritrocitari Anti-D nel lotto n. CL02721A

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Kedrion S.p.A. in accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) desidera informarLa di quanto segue:

Sommario

- **A titolo precauzionale, devono essere monitorati i titoli anticorpali di Anti-D delle donne di gruppo sanguigno Rh negativo alle quali è stato somministrato il lotto n. CL02721A e che potrebbero iniziare una gravidanza**
- **Per lo specifico lotto n. CL02721A di Plasmagrade non si può escludere un rischio di alloimmunizzazione dovuto al rilevamento di anticorpi irregolari antieritrocitari Anti-D.**
- **L'incompatibilità tra gli anticorpi presenti nel prodotto medicinale Plasmagrade e gli antigeni eritrocitari del ricevente può provocare reazioni emolitiche trasfusionali immediate o ritardate.**
- **Un efficace elemento di prevenzione nei confronti della malattia emolitica del feto e del neonato (HDFN) si ottiene somministrando Ig Anti-D alle madri durante la fase di gravidanza post-partum**

Informazioni sul problema di sicurezza

Kedrion ha deciso di procedere al richiamo volontario del lotto di Plasmagrade CL02721A a seguito della ricezione, in data 27/04/2022, di una notifica PDI (Post Donation Information) concernente la positività di alcune donazioni al test degli Anticorpi Eritrocitari Irregolari Anti-D, pervenuta dal Centro Trasfusionale dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma.

Dalle verifiche condotte, è emerso che una delle donazioni è confluita nel lotto CL02721A. Kedrion ha quindi informato l'Agenzia del Farmaco (AIFA) della decisione di procedere al richiamo volontario del lotto, che ha avallato la misura.

Sulla base del riscontro ricevuto dalle strutture ospedaliere a cui il prodotto risulta distribuito, nessuna azione di ritiro del lotto CL02721A è stata possibile, in quanto tutte le unità ricevute sono risultate essere state già somministrate ai pazienti.

L'incompatibilità tra gli anticorpi presenti nel Plasmagrade e gli antigeni eritrocitari del ricevente può provocare Reazioni Emolitiche Trasfusionali Immediate (AHTR) o Ritardate (DHTR). Le prime (AHTR) si verificano durante la somministrazione o entro 24 ore. Segni e sintomi di AHTR variano da lievi con brividi, febbre, dolore addominale o al fianco, a gravi, con ipotensione, dispnea,

emoglobinuria, coagulopatia intravascolare disseminata, insufficienza renale acuta e shock. Le reazioni ritardate (DHTR) si osservano da giorni a settimane dopo la trasfusione. La presentazione ritardata della reazione emolitica trasfusionale è variabile, ma nella maggior parte dei casi si osservano sintomi lievi come debolezza, ittero con/senza febbre o esacerbazione delle condizioni cliniche sottostanti.

Ad oggi non sono state segnalate reazioni avverse associabili al lotto di Plasmagrade per cui si presume che non si siano verificate reazioni acute (AHTR). L'immunoglobulina umana anti-D ha un'emivita di circa 3-4 settimane che può variare da soggetto a soggetto e che dovrebbe scomparire dal sistema circolatorio entro 3-6 mesi. Dato che il titolo dell'attività degli anticorpi Anti-D nel lotto di Plasmagrade è risultato molto basso (0.0181 IU/ml), si ritiene poco probabile l'accadimento di effetti a lungo termine (DHTR).

Non è invece possibile escludere a priori un potenziale rischio di alloimmunizzazione per le donne RhD-negative esposte ai globuli rossi RhD-positivi in quanto potenzialmente soggette a sviluppare anticorpi anti-D durante la gravidanza con ipotetico sviluppo della malattia emolitica del feto e del neonato (HDFN).

Informazioni sul medicinale

Il prodotto medicinale Plasmagrade (proteine plasmatiche umane: 45 - 70 mg/ml), soluzione per infusione endovenosa in sacca da 200 ml, è un medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile. Appartiene al gruppo terapeutico "Sangue derivati e plasma expander" ed ha le stesse proprietà cliniche e farmacocinetiche del plasma fresco congelato.

Le indicazioni di PLASMAGRADE sono identiche a quelle del plasma fresco congelato:

- Deficit combinati di fattori della coagulazione come coagulopatie da consumo, ad esempio coagulazione intravascolare disseminata (CID), o coagulopatia dovuta a grave insufficienza epatica o trasfusioni massive;
- Terapia sostitutiva nel deficit di fattori della coagulazione, in situazioni di emergenza quando non sia disponibile il concentrato di uno specifico fattore della coagulazione, come ad esempio il fattore V o il fattore XI, o quando non è possibile una diagnosi di laboratorio specifica.
- Risoluzione dell'attività fibrinolitica e rapida risoluzione dell'effetto degli anticoagulanti orali (tipo cumarina o indanedione) quando l'azione della vitamina K è insufficiente per riduzione della funzionalità epatica o in situazioni di emergenza;
- Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT), in genere in associazione a plasmaferesi;
- In procedure di plasmaferesi intensive, PLASMAGRADE deve essere utilizzato esclusivamente per correggere anomalie coagulative durante le emorragie gravi.

Raccomandazioni

- **A titolo precauzionale, devono essere monitorati i titoli anticorpali di Anti-D delle donne di gruppo sanguigno Rh negativo alle quali è stato somministrato il lotto n. CL02721A e che potrebbero iniziare una gravidanza.**
- **Si evidenzia che un efficace elemento di prevenzione nei confronti della malattia emolitica del feto e del neonato (HDFN) si ottiene somministrando Ig Anti-D alle donne Rh negative in gravidanza, come profilassi pre-parto e durante la fase post-partum.**

Invito alla Segnalazione di Reazioni Avverse

La segnalazione di sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione di una specialità medicinale è importante. Consente il monitoraggio continuo del rapporto rischi / benefici del medicinale stesso. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Per i medicinali biologici è importante riportare non solo il nome del prodotto ma anche i dettagli del lotto.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.aifa.gov.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.