

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rhophylac 1500 IU, injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Esitäytetty ruisku sisältää 300 mikrog (1500 IU) ihmisen anti-D-immunoglobuliinia*.
Yksi ml sisältää 150 mikrog (750 IU) ihmisen anti-D-immunoglobuliinia.

Valmiste sisältää ihmisen plasmaproteiineja enintään 30 mg/ml, josta 10 mg/ml on ihmisen albumiinia stabilointiaineena. Muista plasmaproteiineista vähintään 95 % on IgG:tä.

IgG-alaluokkien jakauma (likimääräiset osuudet):

IgG1	84,1 %
IgG2	7,6 %
IgG3	8,1 %
IgG4	1,0 %

Immunoglobuliini A (IgA) -pitoisuus on enintään 5 mikrog/ml.

*Valmistettu luovutetusta ihmisen plasmasta.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ruisku eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Rhophylac ei sisällä säilytysaineita.

Täydellinen apuaineluettelo ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Liuos on kirkas tai hieman opaalinainen ja väritön tai vaaleankeltainen.

Rhophylacin osmolaalisuus on vähintään 240 mOsmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rh(D)-isoimmunisaation ehkäisy Rh(D)-negatiivisilla naisilla

- Ennaltaehkäisy raskauden aikana
 - suunniteltu ennaltaehkäisy raskauden aikana
 - ennaltaehkäisy raskauden aikana raskauskomplikaatioiden jälkeen, joita voivat olla: keskenmeno/uhkaava keskenmeno, kohdunulkoinen raskaus tai rypäleraskaus, kohtukuolema, raskaudenaikaisesta verenvuodosta johtuva transplantaarinen verenvuoto, lapsivesipunktio, istukkabiopsia, obstetrinen manipulaatio, esim. ulkokäännös, invasiiviset toimenpiteet, napanuorapunktio, vatsan alueen tylppä trauma tai sikiölle tehtävät hoitotoimenpiteet.

- Ennaltaehkäisy synnytyksen jälkeen
 - synnytys, jos lapsi on Rh(D)-positiivinen (D, D^{heikko}, D^{osittainen})

Raskauden oletetaan olevan Rh(D)-epäsopiva, jos sikiö/vauva on joko Rh(D)-positiivinen tai Rh(D)-statukseltaan tuntematon tai jos isä on Rh(D)-positiivinen tai Rh(D)-statukseltaan tuntematon.

Rh(D)-negatiivisten aikuisten, lasten ja nuorten (0–18-vuotiaiden) hoito epäsopivan Rh(D)-positiivisen veren tai muun punasoluja sisältävän verivalmisteeseen, esim. trombosyyttitiivisteeseen, siirron jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Anti-D-immunoglobuliiniannos on määriteltävä Rh(D)-positiivisille punasoluille altistumisen perusteella sekä sen tiedon perusteella, että noin 10 mikrogrammaa (50 IU) anti-D-immunoglobuliinia neutralisoi 0,5 ml Rh(D)-positiivista punasolutiivistettä tai 1 ml:n Rh(D)-positiivista verta.

Seuraavat annossuositukset perustuvat Rhophylacilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin. Tarkemmat tiedot tutkimuksista, ks. kohta 5.1.

Myös muissa virallisissa ohjeistoissa annetut suositukset laskimoon tai lihakseen annettavista ihmisen anti-D-immunoglobuliiniannoksista ja -hoito-ohjelmista on huomioitava.

Rh(D)-isoimmunisaation ehkäisy Rh(D)-negatiivisilla naisilla

- *Ennaltaehkäisy raskauden aikana:* Suositusannos on yksi 1500 IU:n annos (300 mikrog) injektiona laskimoon tai lihakseen.
 - Suunniteltu ennaltaehkäisy raskauden aikana: 300 mikrogramman kerta-annos 28.–30. raskausviikolla.. Jos tarve ennaltaehkäisyyn raskauden aikana tunnistetaan raskauden edettyä jo 30. raskausviikkoa pidemmälle, Rhophylacin antamista ei saa viivyttaa, vaan se on annettava mahdollisimman pian.
 - Ennaltaehkäisy raskauden aikana raskauskomplikaatioiden jälkeen: 300 mikrogramman kerta-annos on annettava mahdollisimman pian, kuitenkin 72 tunnin kuluessa. Jos aikaa on kulunut yli 72 tuntia, valmisteeseen antamista ei saa viivyttaa, vaan se on annettava mahdollisimman pian. Annoksia voidaan tarvittaessa antaa toistuvasti 6–12 viikon välein koko raskauden ajan.
- *Ennaltaehkäisy synnytyksen jälkeen:* Suositeltu annos on 300 mikrog kerta-annos (1500 IU) injektiona laskimoon tai lihakseen. Laskimoon annettuna 200 mikrog minimiannos voi olla riittävä, kunhan runsas fetomaternaalivuoto voidaan poissulkea. Synnytyksen jälkeen käytettäessä valmiste tulisi antaa äidille niin pian kuin mahdollista, viimeistään 72 tunnin sisällä Rh-positiivisen (D, D^{heikko}, D^{osittainen}) lapsen synnytyksestä. Jos aikaa on kulunut yli 72 tuntia, valmisteeseen antamista ei saa viivyttaa, vaan se on annettava mahdollisimman pian. Synnytyksen jälkeinen annos täytyy antaa yhä silloinkin kun ennaltaehkäisevä synnytystä edeltävä annos on annettu ja vaikka äidin seerumissa voidaan osoittaa raskaudenaikaisen ennaltaehkäisevän annoksen jäännösaktiivisuutta.

Mikäli epäillään runsasta sikiöstä äitiin tapahtuvaa verenvuotoa (verenvuodon tilavuus > 4 millilitraa sikiön Rh(D)-positiivista verta) esimerkiksi sikiön/vastasyntyneen anemian tai sikiön kohdunsisäisen kuoleman johdosta, verenvuodon laajuus tulisi määrittää sopivalla menetelmällä, esimerkiksi Kleihauer-Betken happoeluointitestillä, jotta voidaan tutkia sikiön hemoglobiini (HbF) -arvo, tai virtaussyotometrialla, joka tunnistaa spesifisesti Rh(D)-positiiviset punasolut. Tämän perusteella on annettava lisäannoksia anti-D-immunoglobuliinia (10 mikrogrammaa [50 IU]) 0,5 ml:aa sikiön Rh(D)-positiivisia punasoluja kohden tai 1 ml:aa sikiön Rh(D)-positiivista verta kohden.

Epäsopivat punasolusiirrot Rh(D)-negatiivisilla potilailla

Suositusannos on 100 IU (20 mikrog) anti-D-immunoglobuliinia / 2 ml siirrettyä Rh(D)-positiivista verta tai / 1 ml siirrettyä Rh(D)-positiivista punasolukonsentraattia. Asianmukainen annos on määritettävä konsultoimalla verensiirtospesialistia. Rh(D)-positiivisten punasolujen määrä on tutkittava tämän jälkeen 48 tunnin välein ja lisäannoksia anti-D-immunoglobuliinia on annettava niin kauan, kunnes kaikki Rh(D)-positiiviset punasolut ovat poistuneet verenkierrosta. Maksimiannos 3000 mikrog (15000 IU) on riittävä, vaikka siirretty määrä olisi enemmän kuin 300 millilitraa Rh(D)-positiivista verta tai 150 ml Rh(D)-positiivista punasolukonsentraattia. Mahdollisen hemolyytiriskin vuoksi annosta 3 000 mikrog (15000 IU) ei kuitenkaan pitäisi ylittää.

Valmiste suositellaan antamaan laskimoon, koska riittävä pitoisuus plasmassa saavutetaan tällöin heti. Jos lihakseen annetaan suuria tilavuuksia, ne on annettava usean päivän aikana.

Annossuosituksset Rh(D)-isoimmunisaation ehkäisyyn on esitetty yhteenvetona seuraavassa taulukossa:

Käyttöaihe	Annon ajoitus	Annos
<u>Ennaltaehkäisy raskauden aikana:</u>		
Suunniteltu ennaltaehkäisy raskauden aikana	28.–30. raskausviikolla	300 mikrog (1500 IU) kerta-annoksena
Ennaltaehkäisy raskauden aikana raskauskomplikaatioiden jälkeen	72 tunnin kuluessa komplikaatiosta	300 mikrog (1500 IU) kerta-annoksena [†]
Ennaltaehkäisy synnytyksen jälkeen:	72 tunnin kuluessa syntymästä	300 mikrog (1500 IU) kerta-annoksena [†]
Runsas fetomaternaali vuoto (> 4 ml)	72 tunnin kuluessa komplikaatiosta	300 mikrog (1500 IU) kerta-annoksena plus <ul style="list-style-type: none">• 10 mikrog (50 IU) per 0,5 ml sikiön Rh(D)-positiivisia punasoluja tai <ul style="list-style-type: none">• 10 mikrog (50 IU) per 1 ml sikiön Rh(D)-positiivista verta
Epäsopivat punasolusiirrot	72 tunnin kuluessa altistuksesta	<ul style="list-style-type: none">• 10 mikrog (50 IU) per 0,5 ml siirrettyä Rh(D)-positiivista punasolutiivistettä tai <ul style="list-style-type: none">• 10 mikrog (50 IU) per 1 ml siirrettyä Rh(D)-positiivista verta

[†] Rhophylac-annosta voidaan joutua suurentamaan, jos potilas altistuu > 15 ml:lle sikiön Rh(D)-positiivisia punasoluja. Noudata tällöin runsasta fetomaternaali vuotoa koskevia annostusohjeita.

Pediatriset potilaat

Koska epäsovivien verensiirtojen kohdalla annostus riippuu siirretystä määrästä Rh(D)-positiivista verta tai Rh(D)-positiivista punasolukonsentraattia, suositeltu annos lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille) voi olla sama kuin aikuisille. Asianmukainen annos on kuitenkin määritettävä konsultoimalla verensiirtospesialistia.

Käyttö iäkkäillä

Epäsopivan verensiirron tapauksessa valmisteen annostus riippuu siirretyn Rh(D)-positiivisen veren tai Rh(D)-positiivisen punasolukonsentraatin määrästä, joten iäkkäille (≥ 65-vuotiaille) potilaille suositellaan samaa annosta kuin aikuispotilaillekin. Asianmukainen annos on määritettävä yhdessä verensiirtoihin perehtyneen erikoislääkärin kanssa.

Antotapa

Kuten kaikkien verivalmisteiden annon yhteydessä, potilaan vointia on seurattava vähintään 20 minuutin ajan Rhophylac-valmisteen antamisen jälkeen.

Annettava hitaana injektiona laskimoon tai lihakseen.

Jos suuren tilavuuden (> 2 ml lapsille tai > 5 ml aikuisille) antaminen on tarpeen ja antotavaksi valitaan lihaksensisäinen injektio, hoito suositellaan jakamaan useampiin annoksiin ja antamaan annokset eri pistokohtiin.

Jos valmisteen antaminen lihakseen on vasta-aiheista (verenvuotohäiriöt), Rhophylac on annettava laskimoon.

Lihavuus

Valmisteen antamista laskimoon on harkittava, jos potilaan painoindeksi (BMI) on ≥ 30 (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille Rhophylac-valmisteen apuaineille. Yliherkkyys ihmisen immunoglobuliineille.

Lihaksensisäinen injektio on vasta-aiheinen henkilöillä, joilla on vaikea trombosytopenia tai muu veren hyytymishäiriö.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Anti-D-immunoglobuliinin käyttö synnytyksen jälkeen on tarkoitettu ainoastaan äidille. Sitä ei tule antaa vastasyntyneelle lapselle.

Valmiste ei ole tarkoitettu Rh(D)-positiivisille henkilöille eikä henkilöille, jotka on jo immunisoitu Rh(D)-antigeenille.

Yliherkkyys

Allergisia reaktioita anti-D-immunoglobuliinille saattaa esiintyä myös potilailla, jotka ovat sietäneet valmistetta aiemmilla antokerroilla. Potilaille on kerrottava varhaisista yliherkkyysreaktioiden merkeistä, mm. nokkosihottuma, yleistynyt nokkosihottuma, puristava tunne rintakehässä, hengityksen vinkuminen, hypotensio ja anafylaksia. Tarvittava hoito riippuu haittavaikutuksen tyypistä ja vaikeusasteesta. Sokkitapauksessa on noudatettava sokin hoidon tavanomaisia nykyohjeita. Jos potilaalle kehittyy allerginen tai anafylaktistyyppinen reaktio, lääkkeenanto on keskeytettävä välittömästi.

Rhophylac-valmisteen IgA-pitoisuuden todettiin olevan alle havaitsemisrajan, 5 mikrog/ml. Valmiste voi kuitenkin sisältää IgA:n jäämiä. Vaikka anti-D-immunoglobuliinia on käytetty onnistuneesti tiettyjen sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on IgA-puutos, tällaisille henkilöille voi kehittyä IgA-vasta-aineita ja heillä saattaa esiintyä anafylaktisia reaktioita IgA:ta sisältävien verituotteiden antamisen jälkeen. Lääkärin on siksi punnittava Rhophylac-hoidon hyödyt siitä mahdollisesti aiheutuvien yliherkkyysreaktioiden riskiin nähden.

Hemolyttiset reaktiot

Jos Rh(D)-negatiivinen potilas saa Rh(D)-positiivisia punasoluja, minkä vuoksi joudutaan antamaan hyvin suuri annos anti-D-immunoglobuliinia, potilasta tulee tarkkailla kliinisesti ja seurata biologisia parametreja hemolyysin varalta.

Lihavuus

Joidenkin raporttien mukaan Rhophylac-valmisteen antamiseen lihakseen potilaille, joiden painoindeksi (BMI) on ≥ 30 , liittyy lisääntynyt tehon puutteen riski. Tämän vuoksi on harkittava valmisteen antamista laskimoon potilaille, joiden painoindeksi (BMI) on ≥ 30 .

Apuaineet

Rhophylac sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ruisku eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Turvallisuustietoa tartunnanaiheuttajista

Vakiintuneita toimenpiteitä ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen valmisteiden käytöstä aiheutuvien infektioiden estämiseksi ovat luovuttajien valitseminen, luovutettujen veriyksiköiden testaaminen ja plasmapoolit tietyille infektioiden merkkiaineille sekä ottamalla valmistuksessa käyttöön tehokkaat toimenpiteet virusten inaktivoimiseksi/poistamiseksi. Tästä huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja valmisteita käytettäessä ei voida täysin sulkea pois infektiivien tartunnanaiheuttajien siirtymistä niiden mukana. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uudentyypisiä viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Käyttöön otettujen toimenpiteiden katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, kuten ihmisen immuunikatovirukseen (HIV) sekä hepatiitti B -virukseen (HBV) ja hepatiitti C-virukseen (HCV).

Niiden teho vaipattomiin viruksiin, kuten hepatiitti A-virukseen (HAV) tai parvovirus B19:ään, saattaa olla heikompi.

Kliinisen kokemuksen perusteella näyttää siltä, ettei hepatiitti A-virus eikä parvovirus B19 siirry potilaaseen immunoglobuliinin mukana. Lisäksi valmisteen sisältämien vasta-aineiden otaksutaan lisäävän merkittävästi sen turvallisuutta virusten suhteen.

Potilaiden edun vuoksi on aina Rhophylac-valmistetta annettaessa merkittävä muistiin valmisteen nimi ja eränumero, jotta potilaan saama valmiste-erä on mahdollista selvittää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Heikennettyä elävää taudinaiheuttajaa sisältävät rokotteet

Mahdollisen rokotteen tehon heikkenemisen vuoksi aktiivista immunisaatiota eläviä viruksia (esim. tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko tai vesirokko) sisältävillä rokotteilla tulisi siirtää siihen asti, kunnes viimeisestä anti-D-immunoglobuliinin antamisesta on kulunut kolme kuukautta.

Mikäli anti-D-immunoglobuliinia on tarpeen antaa 2–4 viikon sisällä eläviä viruksia sisältävän rokotteen antamisesta, voi kyseisen rokotuksen teho heikentyä.

Vaikutukset serologisiin laboratorikokeisiin

Immunoglobuliini-injektion antamisen jälkeen erilaisten passiivisesti siirtyvien vasta-aineiden pitoisuuksien ohimenevä suureneminen potilaan veressä saattaa aiheuttaa virheellisen positiivisen tuloksen serologisessa vasta-ainetestissä.

Vasta-aineiden passiivinen muuntuminen erytrosyyttiantigeeneiksi, esim. A- tai B-veriryhmä-antigeenit, Rh(C) tai Rh(D), saattaa vaikuttaa joihinkin punasoluvasta-aineiden serologisiin testeihin, esim. antiglobuliinikokeeseen (Coombsin koe), etenkin Rh(D)-positiivisilla vastasyntyneillä, joiden äiti on saanut ennaltaehkäisevää hoitoa ennen synnytystä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Rhophylacilla ei ole tehty fertilitteettitutkimuksia eläimillä. Ihmisen anti-D-immunoglobuliineista olevan kliinisen kokemuksen perusteella ei haitallisia vaikutuksia fertilitettiin ole kuitenkaan odotettavissa.

Raskaus

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana.

Yhtään tutkimuslääkkeestä johtuvaa haittavaikutusta ei havaittu ennen synnytystä 300 mikrogrammaa Rhophylacia saaneiden 432 naisen lapsilla.

Imetys

Tätä lääkevalmistetta voi käyttää imetyksen aikana.

Immunoglobuliinit erittyvät ihmisen rintamaitoon.

Yhtään tutkimuslääkkeestä johtuvaa haittavaikutusta ei havaittu synnytyksen jälkeen 300 mikrogrammaa Rhophylacia saaneiden 256 naisen lapsilla, eikä synnytyksen jälkeen 200 mikrogrammaa Rhophylacia saaneiden 139 naisen lapsilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rhophylac ei vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Hoidon aikana havaittuja vakavimpia haittavaikutuksia ovat yliherkkyys- tai allergiset reaktiot, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa johtaa äkilliseen verenpaineen laskuun ja anafylaktiseen sokkiin, vaikka potilaalla ei aiemmilla antokerroilla olisi esiintynyt yliherkkyyttä. Kun anti-D-immunoglobuliineja annetaan lihakseen, injektiokohdassa voi esiintyä paikallista kipua ja arkuutta.

Haittavaikutustaulukko:

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu 592 potilaalla kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoilletulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä. Seuraavassa esitetty yhteenvetotaulukko on MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukainen (SOC- ja Preferred Term -termistöt). Esiintymistiheydet on arvioitu seuraavien kriteerien mukaan: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$).

Elinjärjestelmä (SOC, MedDRA)	Haittavaikutus (MedDRA-termi)	Haittavaikutuksen esiintymistiheys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys, anafylaktinen sokki	harvinainen
Hermosto	Päänsärky	melko harvinainen
Sydän	Takykardia	harvinainen
Verisuonisto	Hypotensio	harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu	harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Ihoreaktio, ihon punoitus, pruritus	melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky	harvinainen

Elinjärjestelmä (SOC, MedDRA)	Haittavaikutus (MedDRA-termi)	Haittavaikutuksen esiintymistiheys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, huonovointisuus, vilunväreet	melko harvinainen
	Pistoskohdassa: turpoaminen, kipu, punoitus, kovettuma, kuumotus, pruritus, ihottuma	harvinainen

Spontaaniraportoinnissa on raportoitu vaikea-asteista suonensisäistä hemolyysiä, kun anti-D-immunoglobuliinia on annettu laskimoon Rh(D)-positiivisille potilaille, joilla on primaarinen immunologinen trombosytopenia (ITP). Kuolemaan johtavaa hemolyysiä on raportoitu. Tämän haittavaikutuksen tarkkaa esiintymistiheyttä ei tiedetä.

Valmisteen turvallisuutta koskevat tiedot tartunnanaiheuttajien suhteen, ks. kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostusta koskevia tietoja ei ole saatavilla. Yliannostuksen seurauksia ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunoseerumit ja immunoglobuliinit: Anti-D-immunoglobuliini, ATC-koodi: J06BB01

Vaikutusmekanismi

Rhophylac sisältää vasta-aineita (IgG), jotka tehoavat spesifisesti ihmisen punasolujen Rh(D)-antigeeneihin. Se voi sisältää vasta-aineita myös muille Rh-antigeeneille, esim. anti-RhC-antigeeneille.

Sikiön punasoluja voi kulkeutua äidin verenkiertoon raskausaikana ja etenkin synnytyksen yhteydessä. Jos äiti on Rh(D)-negatiivinen ja sikiö Rh(D)-positiivinen, voi äiti immunisoidua Rh(D)-antigeenille ja tuottaa anti-Rh(D)-vasta-aineita, jotka läpäisevät istukan ja voivat aiheuttaa vastasyntyneelle hemolyyttisen anemian. Passiivinen immunisaatio anti-D-immunoglobuliinilla estää Rh(D)-immunisoitumisen yli 99 %:ssa tapauksista, kun anti-D-immunoglobuliinia on annettu riittävän suuri annos riittävän pian Rh(D)-positiivisen sikiön punasolulle altistumisen jälkeen.

Vaikutusmekanismia, jolla anti-D-immunoglobuliini estää immunisoitumista Rh(D)-positiivisille punasolulle, ei tiedetä. Estovaikutus voi perustua siihen, että Rh(D)-positiiviset punasolut eliminoituvat verenkierrosta ennen kuin immuunijärjestelmä tavoittaa ne. Siihen saattaa myös liittyä

monimutkaisempia mekanismeja käsittäen vieraan antigeenin tunnistamisen ja tarjonnan antigeeniä esittelevien solujen toimesta vasta-aineen läsnäollessa tai ilman vasta-ainetta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Rh(D)-isoimmunisaation ehkäisy

Terveillä vapaaehtoisilla Rh(D)-negatiivisilla miehillä Rh(D)-positiiviset punasolut eliminoituivat verenkierrosta lähes kokonaan 24 tunnin sisällä siitä, kun heille oli annettu Rhophylacia 1000 IU (200 mikrog) joko laskimoon tai lihakseen. Rhophylac annettiin 48 tunnin kuluttua siitä, kun he olivat saaneet 5 ml:n injektion Rh(D)-positiivisia punasoluja. Kun Rhophylac annettiin laskimoon, Rh(D)-positiivisten punasolujen eliminaatio alkoi välittömästi, mutta lihakseen annettuna Rh(D)-positiivisten punasolujen eliminaation alkaminen viivästyi, sillä anti-D-IgG:n oli ensin imeydyttävä pistokohdasta. Keskimäärin 70 % injisoiduista Rh(D)-positiivisista punasoluista eliminoitui kahden tunnin kuluessa Rhophylacin laskimonsisäisen annon jälkeen. Lihakseen annettuna vastaava Rh(D)-positiivisten punasolujen eliminoitumisen aste mitattiin 12 tunnin kuluttua.

Tulokset kolmesta raskaana olleille naisille tehdystä kliinisestä tutkimuksesta tukevat Rhophylacin tehokkuutta, turvallisuutta ja farmakokineetiikkaa. Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa Rhophylac 1000 IU (200 mikrog) -valmistetta annettiin tutkimussuunnitelman mukaan synnytyksen jälkeen 139 tutkittavalle. Muissa kahdessa kliinisessä tutkimuksessa Rhophylac 1500 IU (300 mikrog) -valmistetta annettiin ennen synnytystä 408 tutkittavalle tutkimussuunnitelman mukaisesti ja lisäksi Rh(D)-positiivisen vauvan syntymän jälkeen 256 tutkittavalle tutkimussuunnitelman mukaisesti. Yhdellekään näihin tutkimuksiin osallistuneelle raskaana olleelle naiselle ei muodostunut vasta-aineita Rh(D)-antigeeniä kohtaan.

Kliinisissä Rhophylac 300 -tutkimuksissa 207 tutkittavalle annettiin tutkimussuunnitelman mukaisesti Rhophylac 300 -annos laskimoon ennen synnytystä ja 201 tutkittavalle annettiin tutkimussuunnitelman mukaisesti vastaava annos lihakseen. Yli 99 %:ssa tapauksista synnytystä edeltävässä ja sen jälkeisessä lääkkeenannossa käytettiin samaa antotapaa.

Rhophylacilla ei ole toteutettu kliinisiä tutkimuksia 1000 IU:ta (200 mikrog) pienemmillä annoksilla.

Pediatriiset potilaat

Rhophylac-valmisteen turvallisuutta ja tehoa epäsopivan Rh(D)-positiivisen veren tai muun Rh(D)-positiivisia punasoluja sisältävän verivalmisteen siirron jälkeen ei ole osoitettu kliinisissä tutkimuksissa pediatriisilla potilailla.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Laskimoon annetun ihmisen anti-D-immunoglobuliinin hyötyosuus on täydellinen ja saavutetaan välittömästi. IgG jakaantuu nopeasti plasman ja suonenulkaisen nesteen välillä.

Lihakseen annettu ihmisen anti-D-immunoglobuliini imeytyy hitaasti potilaan verenkiertoon, ja huippupitoisuus saavutetaan 2–3 päivän viiveen jälkeen.

Eliminaatio

Ihmisen anti-D-immunoglobuliinin puoliintumisaika on noin 3–4 viikkoa. Tämä puoliintumisaika saattaa vaihdella yksilöllisesti potilaiden välillä.

IgG:n ja IgG-kompleksien hajoaminen tapahtuu retikuloendoteelijärjestelmän soluissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vasta-aineiden induktion ja interferenssin vuoksi relevanttia anti-D-immunoglobuliinia koskevaa prekliinistä tietoa on vain rajallisesti. Tutkimuksia toistuvista annoksista ja alkio-sikiötoksisuudesta ei ole tehty, eivätkä ne ole käytännöllisiä toteuttaa. Immunoglobuliinien mahdollisia mutageenisia vaikutuksia ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ihmisen albumiini
Glysiini
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (+2 – +8 °C).

Ei saa jäätyä.

Valmistetta ei pidä käyttää ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Pidä ruisku alkuperäiseen läpipainopakkaukseen pakattuna ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

2 ml liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia) ja yksi injektioneula.
Pakkaus koko: 1 yksittäispakkaus tai pakkaus, jossa 5 yksittäispakkausta.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Rhophylac tulisi olla huoneenlämpöistä (25 °C) ennen käyttöä.

Rhophylac on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen lääkkeenantoa.

Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai siinä on sakkaa.

Rhophylac on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten (yksi ruisku yhtä potilasta kohden).

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
DE-35041 Marburg
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18133

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.12.2003
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.2.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.6.2021

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Rhophylac 1500 IE (300 µg), injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 300 µg (1500 IE) anti-D immunglobulin, humant*.
En ml innehåller 150 µg (750 IE) anti-D immunglobulin, humant.

Produkten innehåller högst 30 mg/ml humant plasmaprotein, varav 10 mg/ml är humant albumin som stabilisator. Minst 95 % av övriga plasmaproteiner är IgG.

Fördelning av IgG-subklasser (ungefärliga värden):

IgG ₁	84,1 %
IgG ₂	7,6 %
IgG ₃	8,1 %
IgG ₄	1,0 %

Innehållet av immunoglobulin A (IgA) är högst 5 µg/ml.

*Tillverkat av plasma från mänskliga donatorer.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per spruta, dvs är näst intill "natriumfritt".

Rhophylac innehåller inga konserveringsmedel.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är klar eller svagt opalescent samt färglös eller svagt gulffärgad.

Rhophylac har en osmolalitet på minst 240 mosmol/kg.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot Rh(D)-alloimmunisering hos Rh(D)-negativa kvinnor

- Profylax före förlossning
 - Planerad antepartum profylax
 - Antepartum profylax vid graviditetskomplikationer inklusive:

Abort/hotande missfall, extrauterin graviditet eller mola hydatidosa, intrauterin fosterdöd, transplacental blödning till följd av ante-partum blödning, amniocentes, korionbiopsi, manipulativa obstetriska behandlingar, t.ex. extern fostervändning, invasiva ingrepp, navelsträngsprov, trubbigt buktrauma eller terapeutiska ingrepp på fostret.

- Profylax efter förlossning
- Förlossning av Rh(D)-positivt (D, D^{svag}, D^{partiell}) barn

En Rh(D)-inkompatibel graviditet antas om fostret/barnet är antingen Rh(D)-positivt eller Rh(D)-status okänt eller om fadern är antingen Rh(D)-positivt eller Rh(D)-status okänt.

Behandling av Rh(D)-negativa vuxna, barn och ungdomar (0-18 år) efter inkompatibla transfusioner av Rh(D)-positivt blod eller andra produkter som innehåller röda blodkroppar, t.ex. trombocytkoncentrat.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen av immunglobulin anti-D ska bestämmas efter nivån av exponering för Rh(D)-positiva röda blodkroppar (RBK) och på grundval av att 0,5 ml packade Rh(D)-positiva RBK eller 1 ml Rh(D)-positivt blod neutraliseras av cirka 10 mikrogram (50 IE) immunglobulin anti-D.

Följande doser rekommenderas på grundval av kliniska studier som utförts med Rhophylac. För information om specifika studier, se avsnitt 5.1.

Andra officiella riktlinjer om doser och doseringsrekommendationer för humant-anti-D immunglobulin för intramuskulär och intravenös användning ska också beaktas.

Profylax mot Rh(D)-alloimmunisering hos Rh(D)-negativa kvinnor

- *Profylax före förlossning*: Rekommenderad dos är 1500 IE (300 µg) givet som engångsdos som intravenös eller intramuskulär injektion.
 - Planerad antepartum profylax:
En engångsdos om 1500 IE (300 µg) under graviditetsvecka 28 - 30. Om behovet av antepartum profylax identifieras i perioden efter 30 veckors graviditet ska Rhophylac administreras så snart som möjligt.
 - Antepartum profylax vid graviditetskomplikationer:
En engångsdos om 1500 IE (300 µg) ska ges så snart som möjligt inom 72 timmar. Om det har gått mer än 72 timmar ska produkten administreras så snart som möjligt. Vid behov kan dosen upprepas var 6:e till 12:e vecka under hela graviditeten.
- *Profylax efter förlossning*: Den rekommenderade dosen är en engångsdos på 300 mikrogram (1500 IE) administrerat som en intravenös eller intramuskulär injektion. Vid administrering intravenöst kan en minimidos på 200 mikrogram vara tillräckligt under förutsättning att större fetomaternal blödning kan uteslutas. Om produkten ges postnatalt ska den administreras till modern så snart som möjligt inom 72 timmar efter förlossning av ett Rh-positivt (D, D^{svag}, D^{partiell}) barn. Om mer än 72 timmar har förflutit ska produkten ges så snart som möjligt. Den postnatala dosen ska ges även om antenatal profylax har getts och även om resterande aktivitet från den antenatala profylaxen kan påvisas i serum hos modern.

Om en större fetomaternell blödning (blödningsvolym > 4 ml av Rh(D)-positivt fetalt blod) misstänks, t.ex. i händelse av fetal/neonatal anemi eller intrauterin fetal död, ska dess omfattning bestämmas med lämplig metod, t.ex. Kleihauer-Betke syraelueringstest, för att påvisa fetalt hemoglobin (HbF), eller flödescytometri som specifikt identifierar Rh(D)-positiva RBK. Ytterligare doser av immunglobulin anti-D ska ges efter behov (10 mikrogram (50 IE)) per 0,5 ml Rh(D)-positiva fetala RBK eller per 1 ml Rh(D)-positivt fetalt blod.

Inkompatibla transfusioner av RBK i Rh(D)-negativa patienter

Den rekommenderade dosen är 100 IE (20 µg) immunglobulin anti-D per 2 ml transfunderat Rh(D)-positivt blod eller per 1 ml Rh(D)-positivt erytrocytkoncentrat.

Lämplig dos ska fastställas i samråd med transfusionsspecialist. Uppföljande tester för Rh(D)-positiva röda blodkroppar ska göras var 48:e timme och ytterligare anti-D ges till dess alla Rh(D)-positiva röda blodkroppar är borta från cirkulationen.

En maximal dos på 3000 µg (15000 IE) är tillräcklig även om mer än 300 ml Rh(D) positivt blod eller 150 ml av Rh(D)-positivt erytrocytkoncentrat ges som transfusion. På grund av den möjliga risken för hemolys, rekommenderas dock att inte överstiga dosen 3000 µg (15000 IE). Intravenös användning rekommenderas eftersom adekvata plasmanivåer då kan uppnås omedelbart.

Vid intramuskulär injektion ska den stora volymen administreras under en period av flera dagar.

Dosrekommendationerna för prevention av Rh(D)-alloimmunisering är sammanställd i följande tabell:

Indikation	Tid för administrering	Dos
<u>Profylax före förlossning:</u>		
Planerad antepartum profylax	Under graviditetsvecka 28 – 30	300 µg (1500 IE) som engångsdos
Antepartum profylax vid graviditetskomplikationer	Inom 72 timmar efter komplikation	300 µg (1500 IE) som engångsdos [†]
<u>Profylax efter förlossning:</u>		
	Inom 72 timmar efter förlossning	300 µg (1500 IE) som engångsdos [†]
Stor fetomaternell blödning (> 4 ml)	Inom 72 timmar efter komplikation	300 µg (1500 IE) som engångsdos plus: <ul style="list-style-type: none"> • 10 µg (50 IU) per 0,5 ml Rh(D)-positiva fetala RBK eller • 10 µg (50 IE) per 1 ml Rh(D)-positivt fetalt blod
Inkompatibla transfusioner	Inom 72 timmar efter exponering	<ul style="list-style-type: none"> • 10 µg (50 IE) per 0,5 ml transfunderat Rh(D)-positivt RBK-koncentrat eller • 10 µg (50 IE) per 1 ml transfunderat Rh(D)-positivt blod

[†]Rhophylac-dosen kan behöva ökas om patienten exponeras för > 15 ml Rh(D)-positiva fetala RBK. Följ i så fall dosrekommendationerna för stor fetomaternell blödning.

Pediatrisk population

Eftersom doseringen vid inkompatibel transfusion beror på volymen av Rh(D)-positivt blod eller Rh(D)-positivt transfuserat RBK-koncentrat, anses den rekommenderade dosen för barn och ungdomar (0-18 år) inte vara annorlunda än den hos vuxna. Dock ska lämplig dos fastställas i samråd med transfusionsspecialist.

Äldre

Eftersom doseringen vid inkompatibla transfusioner beror på volymen av Rh(D)-positivt blod eller Rh(D)-positivt RBK-koncentrat som ges som transfusion, anses den rekommenderade doseringen hos äldre (≥ 65 år) inte skilja sig från den hos vuxna. Den lämpliga doseringen bör avgöras genom konsultation med en specialist på blodtransfusioner.

Administreringsätt

Som med alla produkter från blod, bör patienter observeras åtminstone 20 minuter efter administrering av Rhophylac.

För intravenös eller intramuskulär användning, administrering genom långsam injektion. Om en stor volym krävs (> 2 ml för barn eller > 5 ml för vuxna) och intramuskulär injektion väljs, rekommenderas att den fördelas på flera doser, vilka ges på olika injektionsställen. Vid koagulationsstörningar, då intramuskulär administrering är kontraindicerad, ska Rhophylac ges intravenöst.

Övervikt

Hos patienter med ett body mass index (BMI) ≥ 30 bör intravenös administrering övervägas (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne i Rhophylac som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot humana immunglobuliner.

Intramuskulär injektion är kontraindicerad hos personer med allvarlig trombocytopeni eller andra koagulationsstörningar.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid administrering efter förlossning är anti-D-immunoglobulin avsedd för modern. Det ska inte ges till det nyfödda barnet.

Produkten är inte avsedd för behandling av Rh(D)-positiva personer eller för personer som redan är immuniserade mot Rh(D)-antigen.

Överkänslighet

Allergiska reaktioner mot anti-D immunglobulin kan inträffa även hos patienter som tidigare tolererat administrering. Patienter bör informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria, generell urtikaria, tryck över bröstet, andning med pipande ljud, hypotension och anafylaxi. Behandlingen som krävs beror på typ och allvarlighetsgrad av biverkningen. Vid chock bör nuvarande medicinsk standardbehandling av

chock beaktas. Om symtom på allergisk- eller anafylaktiskliknande reaktioner uppstår, är det nödvändigt att omedelbart avbryta administreringen.

Koncentrationen av IgA i Rhophylac var under detektionsnivån på 5 mikrogram/ml. Trots detta kan produkten innehålla spårmängder av IgA. Även om anti-D immunglobulin har använts med framgång för att behandla utvalda personer med IgA-brist, kan patienter med brist på IgA utveckla IgA-antikroppar och anafylaktiska reaktioner efter administrering av blodkomponenter som innehåller IgA. Läkaren måste därför väga nyttan av behandlingen med Rhophylac mot de potentiella riskerna för överkänslighetsreaktioner.

Hemolytiska reaktioner

Patienter som får inkompatibel transfusion och som får mycket stora doser immunglobulin anti-D ska övervakas kliniskt och med hjälp av biologiska parametrar p.g.a. risken för hemolytiska reaktioner.

Övervikt

Det har förekommit rapporter om att intramuskulär administrering med Rhophylac hos patienter med ett body mass index (BMI) ≥ 30 är associerat med en förhöjd risk för bristande effekt. Därför bör intravenös administrering övervägas hos patienter med ett (BMI) ≥ 30 .

Hjälpämnen

Rhophylac innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per spruta, dvs är näst intill "natriumfritt".

Information om säkerhet beträffande överförbara patogener

Standardåtgärder för att förhindra infektioner till följd av användning av läkemedel framställda av humant blod eller human plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för att inaktivera eller eliminera virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel framställda av humant blod eller human plasma administreras. Detta gäller även nya, hittills okända virus och andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses vara effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (HIV), hepatit B virus (HBV) och hepatit C virus (HCV).

Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus såsom hepatit A (HAV) och parvovirus B19.

Det finns övertygande klinisk erfarenhet av att hepatit A eller parvovirus B19 inte överförs med immunglobuliner och det antas också att innehållet av antikroppar utgör ett viktigt bidrag till virussäkerheten.

Det rekommenderas bestämt att varje gång Rhophylac ges till en patient ska produktnamn och satsnummer noteras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande försvagade virusvacciner

Aktiv immunisering med levande virusvaccin (t.ex. mässling, påssjuka, röda hund eller bältros) bör skjutas upp till 3 månader efter sista injektionen av immunglobulin anti-D eftersom effekten av de levande virusvaccinen kan försvagas.

Om det finns behov av att ge immunglobulin anti-D inom 2 till 4 veckor efter vaccinering med levande virusvaccin kan effekten av sådan vaccinering försvagas.

Påverkan på serologiska tester

Efter injektion av immunglobulin kan den tillfälliga stegringen av olika passivt överförda antikroppar i patientens blod ge upphov till falskt positivt svar på serologiska tester.

Passiv överföring av antikroppar mot erytrocytantigener, t.ex. blodgrupp A eller B, Rh(C) och Rh(D) kan påverka vissa serologiska tester för RBK-antikroppar, t.ex. antiglobulintestet (Coombs test), särskilt hos Rh(D)-positiva nyfödda vars mödrar har fått antepartum profylax.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Fertilitetsstudier på djur har inte utförts med Rhophylac. Klinisk erfarenhet med humana anti-D immunglobuliner tyder dock på att inga skadliga effekter på fertiliteten förväntas.

Graviditet

Detta läkemedel är avsett för användning under graviditet.

Inga läkemedelsrelaterade negativa incidenter har rapporterats hos barn födda av 432 kvinnor som fått 300 µg Rhophylac före förlossningen.

Amning

Detta läkemedel kan användas vid amning.

Immunglobuliner utsöndras i bröstmjölken. Inga läkemedelsrelaterade negativa incidenter rapporterades hos barn födda av 256 kvinnor som erhöll Rhophylac 300 µg postpartum eller hos barn födda av 139 kvinnor som erhöll Rhophylac 200 µg postpartum.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rhophylac har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste biverkningarna som observerats under behandlingen är överkänslighet eller allergiska reaktioner som i sällsynta fall utvecklas till plötsligt blodtrycksfall och anafylaktisk chock, även om patienten inte har visat någon överkänslighet vid tidigare administrering. När anti-D-immunoglobuliner administreras intramuskulärt, kan lokal smärta och ömhet observeras vid injektionsstället.

Tabell över biverkningar:

Följande biverkningar har rapporterats från 592 patienter i kliniska studier och från erfarenhet efter marknadsföringen. Den sammanfattande tabellen är i enlighet med MedDRA-systemets organklassificering (SOC and Preferred Term Level).

Frekvens har utvärderats med hjälp av följande kriterier: mycket vanliga ($\geq 1 / 10$), vanliga ($\geq 1 / 100$, $< 1 / 10$), mindre vanliga ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1 / 100$), sällsynta ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$), mycket sällsynta ($< 1 / 10\,000$).

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkningar	Biverkningsfrekvens
Immunsystemet	Överkänslighet, anafylaktisk chock	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mindre vanliga
Hjärtat	Hjärtklappning	Sällsynta
Blodkärl	Hypotension	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Sällsynta
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Hudreaktion, erytem, pruritus	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Sällsynta
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Pyrexia, sjukdomskänsla, frysningar Reaktioner vid injektionsstället: svullnad, smärta, erytem, förhårdnad, värmekänsla, pruritus, utslag	Mindre vanliga Sällsynta

Det har förekommit spontana rapporter om allvarlig intravaskulär hemolys när anti-D har administrerats intravenöst till Rh(D)-positiva- patienter med immun trombocytopen purpura (ITP). Hemolys som resulterar i död har rapporterats. Den exakta frekvensen av denna oönskade händelse är inte känd.

För information om virussäkerhet, se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

Inga data finns tillgängliga på överdosering. Följderna av en överdosering är inte kända.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsera och immunglobuliner: Immunglobulin mot Rh-immunisering. ATC-kod: J06B B01.

Verkningsmekanism

Rhophylac innehåller specifika antikroppar (IgG) mot Rh(D)-antigen i humana erythrocyter. Det kan också innehålla antikroppar mot andra Rh-antigener, t.ex. anti-Rh C-antikroppar.

Under graviditeten och särskilt i samband med förlossning kan fetala RBK passera över till moderns blodbana. När modern är Rh(D)-negativ och fostret Rh(D)-positivt kan modern bli immuniserad mot Rh(D)-antigenet och producera anti-Rh(D)-antikroppar som passerar placenta och kan orsaka hemolytisk sjukdom hos det nyfödda barnet. Passiv immunisering med immunglobulin anti-D som administreras i tillräcklig mängd tillräckligt snabbt efter exponering för fetala Rh(D)-positiva RBK förhindrar i mer än 99 % av fallen Rh(D)-immunisering.

Verkningsmekanismen genom vilken immunglobulin anti-D undertrycker immunisering mot Rh(D)-positiva RBK är inte känd. Suppressionen kan eventuellt relateras till eliminationen av RBK från blodbanan innan de når immunkompetenta ställen, alternativt skulle den kunna bero på mera komplexa mekanismer som inbegriper igenkännande av främmande antigen och antigen-presentation av rätt celler vid rätt ställen i närvaro eller frånvaro av antikroppar.

Farmakodynamisk effekt

Förebyggande av Rh(D)-alloimmunisering

Hos Rh(D)-negativa friska frivilliga män som injicerades med 5 ml Rh(D)-positiva RBK 48 timmar före intravenös eller intramuskulär administrering av 1000 IE (200 µg) Rhophylac eliminerades de Rh(D)-positiva RBK nästan fullständigt inom 24 timmar. Medan intravenös tillförsel av Rhophylac ledde till att Rh(D)-positiva RBK omedelbart började elimineras, fördröjdes eliminationen av Rh(D)-positiva RBK efter intramuskulär tillförsel tills anti-D IgG hade absorberats från injektionsstället. I genomsnitt hade 70 % av injicerade Rh(D)-positiva RBK eliminerats två timmar efter intravenös administration av Rhophylac. Efter intramuskulär administration dröjde det 12 timmar tills motsvarande mängd Rh(D)-positiva RBK eliminerats.

Effekt, säkerhet och farmakokinetik för Rhophylac stöds också av resultaten från tre kliniska studier på gravida kvinnor. I en klinisk studie gavs Rhophylac 1000 IE (200 µg) efter förlossningen till 139 personer per protokoll. I de andra två kliniska studierna gavs Rhophylac 1500 IE (300 µg) före förlossningen till 408 personer enligt protokollet och dessutom efter

förlossningen till 256 personer som födde ett Rh(D)-positivt barn. Ingen av de gravida kvinnorna som ingick i dessa studier utvecklade antikroppar mot Rh(D)-antigen. I de kliniska studierna med Rhophylac 1500 IE (300 µg), gavs 207 personer per protokoll intravenös dosering för Rhophylac före förlossning och 201 personer per protokoll intramuskulärt. I mer än 99 % av fallen, var metoden för administrering densamma både före och efter förlossning.

Kliniska studier med Rhophylac med doser under 1000 IE (200 µg) har inte genomförts.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Rhophylac har ännu inte fastställts i kliniska studier hos barn efter inkompatibel infusion av Rh(D)-positivt blod eller andra produkter som innehåller Rh(D)-positiva RBK.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Biotillgängligheten för humant anti-D immunglobulin för intravenös användning är fullständig och omedelbar. IgG fördelas snabbt mellan plasma och extravaskulär vätska.

Human anti-D immunglobulin för intramuskulär administrering absorberas långsamt till mottagarens cirkulation och når en maximal nivå efter en fördröjning på 2 till 3 dagar.

Eliminering

Human anti-D immunglobulin har en halveringstid på cirka 3 till 4 veckor. Denna halveringstid kan variera individuellt från patient till patient.

IgG och IgG-komplex bryts ner i cellerna i retikuloendoteliala systemet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

På grund av bildande och interaktion med antikroppar, finns begränsade relevanta prekliniska data för immunglobulin anti-D.

Studier med upprepade doser och embryo-fetala toxicitetsstudier har inte utförts och kan inte genomföras.

Mutagen potential har inte studerats för immunglobuliner.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Humant albumin

Glycin

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Får ej frysas

Produkten får inte användas efter utgångsdatumet (EXP) som är tryckt på den yttre kartongen.

Förvara sprutan (förpackad i originalblister) i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml lösning i en förfylld spruta (av glas, typ I) med 1 injektionsnål i en endosförpackning eller i en multiförpackning som innehåller 5 endosförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rhophylac ska ha antagit rumstemperatur (25 °C) före användning.

Rhophylac ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgningar innan administrering.

Grumliga lösningar eller lösningar med fällningar ska inte användas.

Rhophylac är endast för engångsbruk (1 spruta – 1 patient).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

DE-35041 Marburg

Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18133

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

19.12.2003 / 20.2.2011

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.6.2021