

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rhophylac 300 mikrogramov/2 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 300 mikrogramov (1500 i.e.) humanega imunoglobulina anti-D*.

1 ml vsebuje 150 mikrogramov (750 i.e.) humanega imunoglobulina anti-D.

Zdravilo vsebuje največ 30 mg/ml humanih plazemskih beljakovin, od katerih je 10 mg/ml humani albumin kot stabilizator. Vsaj 95% preostalih plazemskih beljakovin je IgG.

Porazdelitev podrazredov IgG (približne vrednosti):

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

Vsebnost imunoglobulina A (IgA) ni večja od 5 mikrogramov/ml.

* Proizvedeno iz plazme človeških darovalcev.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na injekcijsko brizgo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Rhophylac ne vsebuje konzervansov.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna do blede rumena.

Zdravilo Rhophylac ima osmolalnost najmanj 240 mosmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje Rh(D) izoimunizacije pri Rh(D)-negativnih ženskah

- Preprečevanje pred porodom
 - načrtovano preprečevanje pred porodom;
 - preprečevanje pred porodom po zapletih v nosečnosti, vključno s:
splavom/grozečim splavom, zunajmaternično nosečnostjo ali grozdasto molo, intrauterino smrtjo ploda, transplacentarno krvavitvijo zaradi predporodne krvavitve, amniocentezo, biopsijo horionskih resic ali porodniškimi manipulacijskimi postopki, npr. zunanjim

obratom ploda, invazivnimi posegi, hordocentezo, topimi poškodbami trebuha ali terapevtskimi posegi pri plodu.

- Preprečevanje po porodu
 - porod Rh(D)-pozitivnega (D, D^{šibak}, D^{delni}) novorojenčka

Nosečnost se smatra kot Rh(D) neskladna, če je Rh(D) status ploda/otroka pozitiven ali neznan oziroma če je očetov status Rh(D) pozitiven ali neznan Rh(D).

Zdravljenje Rh(D)-negativnih odraslih oseb, otrok in mladostnikov (0-18 let) po nekompatibilnih transfuzijah Rh(D)-pozitivne krvi ali drugih izdelkov, ki vsebujejo eritrocite, npr. koncentrat trombocitov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek imunoglobulina anti-D določimo glede na stopnjo izpostavljenosti bolnika Rh(D)-pozitivnim eritrocitom (RBCs - *red blood cells*). Pri tem upoštevamo, da 0,5 ml koncentriranih Rh(D)-pozitivnih RBCs ali 1 ml Rh(D)-pozitivne krvi nevtraliziramo s približno 10 mikrogrami (50 i.e.) imunoglobulina anti-D.

Na podlagi kliničnih študij zdravila Rhophylac priporočamo naslednje odmerke. Za podrobne informacije študije glejte poglavje 5.1.

Upoštevati je treba tudi odmerke in urnik odmerjanja humanega imunoglobulina anti-D za intramuskularno in intravensko uporabo, priporočene v drugih uradnih smernicah.

Preprečevanje Rh(D) izoimunizacije pri Rh(D)-negativnih ženskah

- *Preprečevanje pred porodom*: priporočeni odmerek je enkratni odmerek 300 mikrogramov (1500 i.e.), injiciran intravensko ali intramuskularno.
 - Načrtovano preprečevanje pred porodom:
Enkratni odmerek 300 mikrogramov v 28. – 30. tednu nosečnosti. Če je potreba po preprečevanju pred porodom ugotovljena po 30. tednu nosečnosti, ne smemo opustiti dajanja zdravila, ampak ga damo takoj, ko je to mogoče.
 - Preprečevanje pred porodom po zapletih v nosečnosti:
Enkratni odmerek 300 mikrogramov damo čimprej, najkasneje v 72 urah. Če je minilo več kot 72 ur, ne smemo opustiti dajanja zdravila, ampak ga damo takoj, ko je to mogoče. Po potrebi lahko ponavljamo v 6-12-tedenskih intervalih ves čas nosečnosti.
- *Preprečevanje po porodu*: Priporočeni odmerek je enkratni odmerek 300 mikrogramov (1500 i.e.) injiciran intravensko ali intramuskularno. Kadar injiciramo intravensko lahko zadošča minimalni odmerek 200 mikrogramov v primeru, da je mogoče izključiti obsežno fetomaternalno krvavitev. Pri uporabi po porodu damo zdravilo materi čimprej v roku 72 ur po porodu Rh(D)-pozitivnega (D, D^{šibak}, D^{delni}) novorojenčka. Če je minilo več kot 72 ur, ne smemo opustiti dajanja zdravila, temveč ga damo bolnici takoj, ko je to mogoče.
Odmerek po porodu moramo dati tudi v primeru, ko je bolnica že prejela preprečevalni odmerek pred porodom in tudi, če v materinem serumu dokažemo rezidualno aktivnost imunoglobulina, ki je ostala od prenatalne profilakse.

Če sumimo na obsežno fetomaternalno krvavitev (volumen krvavitve > 4 ml Rh(D)-pozitivne plodove krvi), npr. v primeru fetalne/neonatalne anemije ali znotrajmaternične smrti ploda, njen obseg določimo z ustrežno metodo, npr. Kleihauer-Betkejevim testom kislinske elucije za ugotavljanje fetalnega hemoglobina (HbF) ali pretočno citometrijo, s katero izrecno določamo Rh(D)-pozitivne RBCs. Glede na to bolnici po potrebi damo dodatne odmerke imunoglobulina anti-D (10 mikrogramov (50 i.e.)) na 0,5 ml Rh(D)-pozitivnih plodovih RBCs ali na 1 ml Rh(D)-pozitivne plodove krvi).

Nekompatibilne transfuzije RBCs pri Rh(D)-negativnih bolnikih

Priporočeni odmerek je 20 mikrogramov (100 i.e.) imunoglobulinov anti-D na 2 ml transfundirane Rh(D)-pozitivne krvi ali na 1 ml Rh(D)-pozitivnega koncentrata RBC. Ustrezni odmerek je treba določiti po posvetu s specialistom transfuziologom. Kontrolne preiskave na Rh(D)-pozitivne RBCs je treba opravljati na vsakih 48 ur in aplicirati nadaljnje odmerke imunoglobulina anti-D, dokler ne bodo iz krvnega obtoka odstranjeni vsi Rh(D)-pozitivni RBCs. Največji odmerek 3000 mikrogramov (15.000 i.e.) zadošča tudi kadar je bilo s transfuzijo dano več kot 300 ml Rh(D)-pozitivne krvi ali 150 ml Rh(D)-pozitivnega koncentrata eritrocitov. Vendar pa se zaradi možnega tveganja za hemolizo priporoča, da se ne preseže odmerka 3000 mikrogramov (15.000 i.e.).

Priporočamo intravensko uporabo, ker bo tako takoj dosežena ustrezna plazemska koncentracija.

Če zdravilo injiciramo intramuskularno, moramo velike odmerke injicirati v obdobju nekaj dni.

Priporočila za odmerjanje za preprečevanje Rh(D) izoimunizacije so povzeta v naslednji preglednici^{Napaka! Zaznamek ni definiran.}.

Indikacija	Časovno obdobje dajanja	Odmerek
<u>Preprečevanje pred porodom:</u> Načrtovano preprečevanje pred porodom Preprečevanje pred porodom po zapletih v nosečnosti	v 28. do 30. tednu nosečnosti v roku 72 ur po zapletu	300 mikrogramov (1500 i.e.) v enkratnem odmerku 300 mikrogramov (1500 i.e.) v enkratnem odmerku [‡]
Preprečevanje po porodu:	v roku 72 ur po rojstvu	300 mikrogramov (1500 i.e.) v enkratnem odmerku [‡]
Obsežna fetomaternalna krvavitev (> 4 ml)	v roku 72 ur po zapletu	300 mikrogramov (1500 i.e.) v enkratnem odmerku, ter dodatno: <ul style="list-style-type: none">• 10 mikrogramov (50 i.e.) na 0,5 ml Rh(D)-pozitivnih plodovih RBCs ali <ul style="list-style-type: none">• 10 mikrogramov (50 i.e.) na 1 ml Rh(D)-pozitivne plodove krvi
Nekompatibilna transfuzija	v roku 72 ur po izpostavitvi	<ul style="list-style-type: none">• 10 mikrogramov (50 i.e.) na 0,5 ml transfundiranega Rh(D)-pozitivnega koncentrata RBC ali <ul style="list-style-type: none">• 10 mikrogramov (50 i.e.) na 1 ml transfundirane Rh(D)-pozitivne krvi

[‡]Če je bolnica izpostavljena > 15 ml Rh(D)-pozitivnih plodovih RBCs, bo morda treba povečati odmerek zdravila Rhophylac. V tem primeru sledite smernicam za odmerjanje za obsežno fetomaternalno krvavitev.

Pediatrična populacija

Ker je odmerjanje v primeru nekompatibilne transfuzije odvisno od transfundiranega volumna Rh(D)-pozitivne krvi ali koncentrata RBC, se priporočeni odmerek pri otrocih in mladostnikih (0-18 let) ne razlikuje od odmerka za odrasle. Vendar je potrebno, da se ustrezni odmerek določi po posvetu s specialistom transfuziologom.

Uporaba pri starejših bolnikih

Ker je odmerjanje v primeru nekompatibilne transfuzije odvisno od transfundiranega volumna Rh(D)-pozitivne krvi ali Rh(D)-pozitivnega koncentrata RBC, se priporočeni odmerek pri starejših bolnikih

(≥ 65 let) ne razlikuje od odmerka za odrasle. Vendar je potrebno, da se ustrezni odmerik določi po posvetu s specialistom transfuziologom.

Način uporabe

Kot pri vseh zdravilih iz krvi, je treba bolnike po dajanju zdravila Rhophylac opazovati vsaj 20 minut.

Za intravensko ali intramuskularno uporabo, dano s počasnim injiciranjem.

Če so potrebni veliki odmerki (> 2 ml za otroke ali > 5 ml za odrasle) in izberemo intramuskularno injiciranje, priporočamo dajanje v deljenih odmerkih na različna mesta.

Če je intramuskularno dajanje kontraindicirano (motnje strjevanja krvi), moramo zdravilo Rhophylac dati intravensko.

Debelost

Pri bolnikih z indeksom telesne mase (ITM) ≥ 30 je treba razmisliti o intravenski uporabi (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov zdravila Rhophylac, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na humane imunoglobuline.

Intramuskularno dajanje je kontraindicirano pri osebah s hudo trombocitopenijo ali drugimi motnjami hemostaze.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V primeru uporabe po porodu je imunoglobulin anti-D namenjen dajanju materam. Ne smemo ga dati novorojenčku.

Zdravilo ni namenjeno uporabi pri Rh(D)-pozitivnih posameznikih niti pri posameznikih, ki so že imunizirani za Rh(D) antigen.

Preobčutljivost

Alergijske reakcije na imunoglobulin anti-D se lahko pojavijo celo pri bolnikih, ki so dobro prenašali prejšnje aplikacije. Bolnike moramo poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, ki vključujejo izpuščaj, generalizirano urtikarijo, tiščanje v prsih, piskanje v pljučih, hipotenzijo ter anafilaksijo. Zdravljenje je odvisno od narave in resnosti neželenega učinka. V primeru šoka moramo upoštevati trenutne zdravstvene standarde za zdravljenje šoka. Če se pojavijo simptomi tipa alergijske ali anafilaktične reakcije, je potrebno nemudoma prekiniti dajanje zdravila.

Ugotovljena koncentracija IgA pri zdravilu Rhophylac je bila pod mejo zaznavnosti 5 mikrogramov/ml. Kljub temu pa lahko zdravilo vsebuje IgA v sledovih. Čeprav se imunoglobulin anti-D uspešno uporablja pri zdravljenju izbranih bolnikov s pomanjkanjem IgA, lahko posamezniki s pomanjkanjem IgA po prejemu komponent krvi, ki vsebujejo IgA, razvijejo protitelesa proti IgA in se lahko pojavijo anafilaktične reakcije. Zato mora zdravnik pretehtati koristi zdravila Rhophylac glede na morebitno tveganje za preobčutljivostne reakcije.

Hemolitične reakcije

Bolnike, ki so prejeli nekompatibilno transfuzijo in prejemajo zelo velike odmerke imunoglobulina anti-D, je treba spremljati klinično in z biološkimi parametri zaradi tveganja za pojav hemolitične reakcije.

Debelost

Poročali so, da je intramuskularna uporaba zdravila Rhophylac pri bolnikih z indeksom telesne mase (ITM) ≥ 30 povezana s povečanim tveganjem za pomanjkljivo učinkovitost. Zato je pri bolnikih z

ITM \geq 30 treba razmisliti o intravenski uporabi.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na injekcijsko brizgo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Podatki o varnosti glede prenosljivih povzročiteljev

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb, ki so posledica uporabe zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo izbor dajalcev, presejanje posameznih donacij in zbirov plazme za specifične označevalce okužbe ter vključitev učinkovitih ukrepov v fazi izdelave za inaktivacijo/odstranjevanje virusov. Kljub temu pri dajanju zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, možnosti prenosa kužnih povzročiteljev ne moremo zanesljivo izključiti. To velja tudi za neznane ali na novo pojavljajoče se viruse in druge povzročitelje.

Za sprejete ukrepe velja, da so učinkoviti pri virusih z ovojnicami, npr. virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV). Utegnejo pa biti omejeno učinkoviti pri virusih brez ovojnice, npr. virus hepatitisa A (HAV) in parvovirus B19.

Obstajajo spodbudne klinične izkušnje, da se hepatitis A ali parvovirus B19V ne prenaša z imunoglobulini, predpostavlja pa se tudi, da vsebnost protiteles pomembno prispeva k varnosti pred virusi.

Močno se priporoča, da ob dajanju zdravila Rhophylac bolniku vsakokrat zabeležite ime in serijsko številko zdravila, da se ohrani povezava med bolnikom in serijsko številko zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živa oslABLJENA virusna cepiva

Aktivno imunizacijo z živimi virusnimi cepivi (npr. ošpice, mumps, rdečke ali norice) je potrebno odložiti do 3 mesece po zadnjem dajanju imunoglobulina anti-D, saj lahko okrni učinkovitost živega virusnega cepiva.

Če je treba dati imunoglobulin anti-D v 2 do 4 tednih po cepljenju z živim virusnim cepivom, je lahko učinkovitost tega cepljenja zmanjšana.

Motnje seroloških preiskav

Po injiciranju imunoglobulina lahko prehodno zvišanje različnih pasivno prenesenih protiteles v bolnikovo kri povzroči lažno pozitivne rezultate serološkega testiranja.

Pasiven prenos protiteles proti eritrocitnim antigenom, npr. krvna skupina A ali B, Rh (C), Rh (D) lahko moti nekatere serološke preiskave za določanje protiteles proti RBC, na primer antiglobulinski test (Coombsov test), še posebej pri Rh(D)-pozitivnih novorojenčkih, katerih matere so prejele prenatalno profilakso.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Študije na živalih za plodnost niso bile opravljene z zdravilom Rhophylac. Vendar pa klinične izkušnje s humanim imunoglobulinom anti-D kažejo, da ni pričakovati škodljivih učinkov na plodnost.

Nosečnost

To zdravilo je namenjeno uporabi v nosečnosti.

Pri otrocih 432 žensk, ki so pred porodom prejele zdravilo Rhophylac 300 mikrogramov, niso poročali

o neželenih dogodkih, povezanih s preučevanim zdravilom.

Dojenje

To zdravilo se lahko uporablja med dojenjem.

Imunoglobulini se izločajo v materino mleko. Pri otrocih rojenim 256 ženskam, ki so po porodu prejele zdravilo Rhophylac 300 mikrogramov, kot tudi pri otrocih rojenim 139 ženskam, ki so po porodu prejele zdravilo Rhophylac 200 mikrogramov, v nobeni študiji niso poročali o neželenih dogodkih povezanih z zdravilom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Rhophylac nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinki, ki so jih opazili pri zdravljenju, so preobčutljivost ali alergijske reakcije, ki lahko v redkih primerih povzročijo nenadno znižanje krvnega tlaka in anafilaktični šok, celo kadar bolnik pri predhodni uporabi ni pokazal preobčutljivosti. Pri intramuskularni aplikaciji imunoglobulinov anti-D se lahko pojavi lokalna bolečina in občutljivost na mestu injiciranja.

Seznam neželenih učinkov

Na podlagi kliničnih študij, v katerih je sodelovalo 592 bolnikov, in na podlagi izkušenj iz obdobja po trženju zdravila poročajo o naslednjih neželenih učinkih. Neželeni učinki v spodnji preglednici so razvrščeni po organskih sistemih v skladu s klasifikacijo MedDRA.

Pogostnost je bila ocenjena v skladu z naslednjimi kriteriji: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Organski sistemi (MedDRA)	Neželeni učinki (MedDRA)	Pogostnosti neželenih učinkov
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost, anafilaktični šok	redki
Bolezni živčevja	glavobol	občasni
Srčne bolezni	tahikardija	redki
Žilne bolezni	hipotenzija	redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispnea	redki
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje	redki
Bolezni kože in podkožja	kožne reakcije, eritem, pruritus	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, slabo počutje, mrzlica	občasni
	na mestu injiciranja: otekanje, bolečina, eritem, zatrdlina, toplota, pruritus, izpuščaj	redki

Poročali so o hudi intravaskularni hemolizi, ko je bil anti-D injiciran intravensko Rh(D)-pozitivnemu

bolniku s primarno imunsko trombocitopenijo (ITP). Poročali so o hemolizi s smrtnim izidom. Natančna pogostnost tega neželenega učinka ni znana.

Za informacijo o varnosti glede prenosljivih povzročiteljev glejte poglavje 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila. Posledice prevelikega odmerjanja niso znane.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunski serumi in imunoglobulini: humani imunoglobulin anti-D (Rh).
Oznaka ATC: J06B B01.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Rhophylac vsebuje specifična protitelesa (IgG) proti Rh(D) antigenu človeških eritrocitov. Lahko vsebuje tudi protitelesa proti drugim Rh antigenom, npr. protitelesa proti Rh C.

V času nosečnosti in zlasti ob porodu lahko plodovi RBCs vstopijo v materin krvni obtok. Če je ženska Rh(D)-negativna in plod Rh(D)-pozitiven, lahko ženska postane imunizirana proti Rh(D) antigenu in izdeluje protitelesa anti-Rh(D), ki prehajajo prek posteljice in lahko povzročijo hemolitično bolezen novorojenčka. Pasivna imunizacija z imunoglobulini anti-D prepreči Rh(D) imunizacijo pri več kot 99% primerov, če damo zadosten odmerek imunoglobulinov anti-D dovolj zgodaj po izpostavitvi Rh(D)-pozitivnim plodovim RBCs.

Mehanizem, s katerim imunoglobulini anti-D zavrejo imunizacijo proti Rh(D)-pozitivnim RBCs, ni znan. Zavrtje je morda povezano z odstranitvijo RBCs iz krvnega obtoka, še preden dosežejo imunsko kompetentna mesta, lahko pa je tudi posledica bolj zapletenih mehanizmov, ki vključujejo prepoznavanje tujih antigenov in predstavitev antigenov s strani ustreznih celic na ustreznih mestih v navzočnosti ali odsotnosti protiteles.

Farmakodinamični učinki

Preprečevanje Rh(D) izoimunizacije

Pri Rh(D)-negativnih zdravih moških prostovoljcih je tako intravensko kot tudi intramuskularno dajanje 200 mikrogramov (1.000 i.e.) zdravila Rhophylac 48 ur po injiciranju 5 ml Rh(D)-pozitivnih RBCs povzročilo skoraj popolno odstranitev Rh(D)-pozitivnih RBCs v 24 urah. Medtem ko je intravensko dajanje zdravila Rhophylac povzročilo takojšen začetek izginjanja Rh(D)-pozitivnih RBCs, je bil začetek odstranjevanja Rh(D)-pozitivnih RBCs po intramuskularnem dajanju zakasnen, saj se mora anti-D IgG najprej absorbirati z mesta injiciranja. Dve uri po intravenskem dajanju

zdravila Rhophylac je izginilo povprečno 70% injiciranih Rh(D)-pozitivnih RBCs. Po intramuskularnem dajanju so podobno stopnjo odstranjevanja Rh(D)-pozitivnih RBCs izmerili po 12 urah.

Učinkovitost, varnost in farmakokinetiko zdravila Rhophylac nadalje podpirajo tudi rezultati treh kliničnih študij pri nosečnicah. V eni klinični študiji so dali zdravilo Rhophylac 200 mikrogramov (1.000 i.e.) po porodu 139 preiskovankam po protokolu. V drugih dveh kliničnih študijah so pred porodom dajali zdravilo Rhophylac 300 mikrogramov (1.500 i.e.) 408 preiskovankam po protokolu in poleg tega po porodu 256 preiskovankam, ki so rodile Rh(D)-pozitivnega otroka. Nobena od nosečnic, vključenih v te študije, ni razvila protiteles proti Rh(D) antigenu.

V kliničnih študijah z zdravilom Rhophylac 300, je 207 preiskovank po protokolu pred porodom prejelo odmerek zdravila Rhophylac 300 intravensko, in 201 preiskovank po protokolu intramuskularno. V več kot 99 % primerov je bila metoda aplikacije zdravila pred in po porodu enaka.

Kliničnih raziskav z zdravilom Rhophylac v odmerkih, nižjih od 200 mikrogramov (1.000 i.e.), niso izvedli.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Rhophylac nista bili dokazani v kliničnih študijah pri pediatričnih posameznikih po nekompatibilni transfuziji Rh(D)-pozitivne krvi ali drugih zdravil, ki vsebujejo Rh(D)-pozitivne RBCs.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Biološka uporabnost humanega imunoglobulina anti-D za intravensko uporabo je popolna in takojšnja. IgG se hitro porazdeli med plazmo in ekstravaskularno tekočino.

Humani imunoglobulin anti-D za intramuskularno uporabo se v prejemnikov obtok absorbira počasi in doseže najvišje ravni 2 do 3 dni pozneje.

Izločanje

Razpolovni čas humanega imunoglobulina anti-D je približno 3 do 4 tedne in se lahko razlikuje od posameznika do posameznika.

IgG in kompleksi IgG se razgradijo v celicah retikuloendotelijskega sistema.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zaradi indukcije protiteles ter njihovega medsebojnega delovanja so predklinični podatki za imunoglobulin anti-D omejeni. Študije ponavljajočega odmerjanja in študije embrio-fetalne toksičnosti niso bile opravljene in niso izvedljive.

Potenciala za mutagene učinke imunoglobulinov niso preučevali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

humani albumin
glicin
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2°C – 8°C). Ne zamrzujte.

Zdravila se ne sme uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti (EXP), ki je natisnjen na škatli.

Injekcijsko brizgo shranjujte (originalno zaprto) v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z 1 injekcijsko iglo v pakiranju velikosti 1 ali v večkratnem pakiranju, sestavljenem iz 5 posameznih pakiranj.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Rhophylac pred uporabo segrejte na sobno temperaturo (25 °C).

Zdravilo Rhophylac je treba pred uporabo vizualno pregledati, če so prisotni delci ali je obarvano.

Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali vsebujejo usedline.

Zdravilo Rhophylac je samo za enkratno uporabo (ena brizga – en bolnik).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/08/01347/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 3. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 14. 2. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 7. 2019