

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rhophylac 300, 300 mikrogramów / 2 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda ampułko-strzykawka zawiera 300 mikrogramów (1500 j.m) immunoglobuliny ludzkiej anty D.

Jeden ml produktu leczniczego Rhophylac 300 zawiera 150 mikrogramów (750 j.m.) immunoglobuliny ludzkiej anty-D .

Produkt leczniczy zawiera maksymalnie 30 mg/ml białek ludzkiego osocza, w tym 10 mg/ml ludzkiej albuminy jako stabilizator roztworu. Co najmniej 95% innych białek osocza stanowią immunoglobuliny klasy IgG.

Rozkład podklas IgG (wartości przybliżone):

IgG1....84,1%

IgG2....7,6%

IgG3....8,1%

IgG4....1,0%

Zawartość immunoglobulin (IgA) nie przekracza 5 mikrogramów/ml.

*Wyprodukowany z osocza ludzkich dawców.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ampułkostrzykę, w związku z tym można uznać że jest zasadniczo „wolny od sodu”

Albumina ludzka, glicyna, sodu chlorek.

Rhophylac nie zawiera środków konserwujących.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Roztwór jest klarowny lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty.

Osmolalność produktu Rhophylac jest nie mniejsza niż 240 mosmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie izoimmunizacji Rh(D) u kobiet Rh(D)- ujemnych

- Profilaktyka przedporodowa
 - Planowana profilaktyka przedporodowa
 - Profilaktyka przedporodowa związana z komplikacjami ciąży takimi jak: Poronienie/ poronienie zagrażające, ciąża pozamaciczna lub zaśniad groniasty, wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, krwotok przezłożyskowy wynikający z krwotoku przedporodowego, po zabiegach amniopunkcji diagnostycznej, biopsji kosmówki lub innych manipulacyjnych zabiegach położniczych, takich jak obrót zewnętrzny, zabiegi inwazyjne, kordocenteza, tępy uraz jamy brzusznej lub interwencja terapeutyczna w celu leczenia płodu.
- Profilaktyka poporodowa:
 - Poród dziecka Rh(D) dodatniego (antygen: D, D^{słaby}, D^{częściowy})

Przyjmuje się, że Rh(D) niezgodna grupowo ciąża występuje jeżeli płód/dziecko jest Rd(D) dodatni lub Rh(D) nieznany lub ojciec także jest Rh(D) dodatni lub Rh(D) nieznany.

Leczenie osób dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) Rh(D) - ujemnych, po przetoczeniu niezgodnej grupowo (Rh(D) –dodatniej) krwi lub innych produktów zawierających krwinki czerwone, np. koncentratu płytek krwi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka immunoglobuliny anty –D powinna być określana na podstawie poziomu ekspozycji na Rh(D) dodatnie krwinki czerwone (RBCs) oraz ustalona na podstawie założenia, że objętość 0,5 ml koncentratu Rh(D)-RBCs lub 1 ml Rh (D)-dodatniej krwi jest neutralizowana przez około 10 mikrogramów (50 j.m.) immunoglobuliny anty-D.

W oparciu o badania kliniczne preparatu Rhophylac, zalecane jest następujące dawkowanie. Szczegóły badania są opisane w punkcie 5.1.

Należy również rozważyć zalecenia innych oficjalnych wytycznych w zakresie dawek i schematów dawkowania ludzkiej immunoglobuliny anty–D do podawania domięśniowego lub dożylnego.

Zapobieganie izoimmunizacji Rh(D) u kobiet Rh(D) - ujemnych

- *Profilaktyka przedporodowa:* Zalecane jest podanie pojedynczej dawki 300 mikrogramów (1500 j.m.) w iniekcji dożylniej lub domięśniowej.
 - Planowa profilaktyka przedporodowa:
 - Pojedyncza dawka 300 mikrogramów w 28-30 tygodniu ciąży. Jeśli zostanie stwierdzona potrzeba profilaktyki przedporodowej w okresie przekraczającym 30 tygodni ciąży, nie należy wstrzymywać stosowania leku Rhophylac, ale podać tak szybko jak to możliwe.
 - Profilaktyka przedporodowa spowodowana komplikacjami ciąży:
 - Pojedyncza dawka 300 mikrogramów powinna zostać podana najszybciej jak to możliwe i w ciągu 72 godzin. Jeśli minęło więcej niż 72 godziny, podawania produktu nie należy wstrzymywać, ale należy go podać tak szybko, jak to możliwe. Jeśli to konieczne, dawkę można powtarzać przez cały okres ciąży w odstępach 6-12 tygodniowych.
 - *Profilaktyka poporodowa:* Zalecane jest podanie dożylnie lub domięśniowo pojedynczej dawki 300 mikrogramów (1500 j.m.). Podanie minimalnej dawki 200 mikrogramów dożylnie może być wystarczające w przypadku wykluczenia wielkiego krwotoku przezłożyskowego.

Przy zastosowaniu poporodowym produkt należy podać matce najszybciej jak to możliwe w ciągu 72 godzin od urodzenia Rh dodatniego (antygen: D, D^{slaby}, D^{częściowy}) dziecka. Po upływie 72 godzin nie należy rezygnować z podania produktu, tylko podać go tak szybko jak tylko jest to możliwe.

Dawka produktu leczniczego musi zostać podana po porodzie nawet wówczas, gdy zastosowano profilaktykę przedporodową, i gdy można wykazać w surowicy matki resztkową aktywność z nią związaną.

Przy podejrzeniu rozległego krwotoku płodowo-matczynego (objętość krwawienia płodu > 4ml Rh(D) dodatniej krwi płodu) np. w przypadku niedokrwistości płodu/novorodka lub obumarcia wewnątrzmacicznego płodu, jego zakres powinien być określony odpowiednią metodą np. testem z wmywaniem kwaśnym buforem Kleihauer – Betke stosowanym w celu wykrycia hemoglobiny płodowej HbF lub cytometrią przepływową, która swoiście wykrywa komórki RBCs Rh(D)-dodatnie. Należy wówczas podać dodatkowe dawki immunoglobuliny anti-D (10 mikrogramów (50 j.m.) na 0,5 ml Rh (D) dodatniego RBCs płodu lub 1 ml Rh(D) dodatniej krwi płodu).

Transfuzje RBCs u pacjentów Rh(D) ujemnych

Zalecana dawka wynosi 20 mikrogramów (100 j.m.) immunoglobuliny anti-D na 2 ml przetocznej krwi Rh(D) dodatniej lub na 1 ml Rh(D) dodatniego koncentratu krwinek czerwonych (RBC). Odpowiednią dawkę należy określić po konsultacji ze specjalistą w zakresie transfuzji krwi. Należy przeprowadzać testy kontrolne w kierunku obecności krwinek czerwonych Rh(D)-dodatnich co 48 godzin i kontynuować podawanie immunoglobuliny anti-D, aż do wyeliminowania wszystkich RBCs Rh(D)-dodatnich z krążenia. Maksymalna dawka 3000 mikrogramów (15000 j.m.) jest wystarczająca nawet jeżeli przetaczana objętość jest większa niż 300 ml Rh(D) dodatniej krwi lub przetoczono 150 ml Rh(D) dodatniego koncentratu erytrocytów.

Ze względu na możliwe ryzyko hemolizy zaleca się, aby nie przekraczać dawki 3000 mikrogramów (15000 jm).

Zaleca się stosowanie dożylnie, gdyż pozwala ono natychmiast osiągnąć odpowiedni poziom osocza. W przypadku iniekcji domięśniowej, należy podawać zwiększoną objętość przez okres kilku dni.

Zalecenia dotyczące dawkowania w celu zapobiegania izoimmunizacji Rh (D) podsumowano w poniższej tabeli²:

Wskazania	Czas podawania	Dawka
<u>Profilaktyka przedporodowa</u>		
Planowana profilaktyka przedporodowa	W 28 -30 tygodniu ciąży	300 mikrogramów (1500 j.m.) w pojedynczej dawce
Profilaktyka przedporodowa po powikłaniach ciąży	W ciągu 72 h od komplikacji	300 mikrogramów (1500 j.m.) w pojedynczej dawce [‡]
Profilaktyka poporodowa:	W ciągu 72h po narodzinach	300 mikrogramów (1500 j.m) w pojedynczej dawce [‡]
Rozległy krwotok płodowo- matczyny (>4ml)	W ciągu 72h od komplikacji	300 mikrogramów (1500 j.m.) w pojedynczej dawce plus : <ul style="list-style-type: none"> • 10 mikrogramów (50 j.m.) na 0.5 ml Rh(D) dodatniego płodowego RBCs lub • 10 mikrogramów (50 j.m.) na 1 ml Rh(D) dodatniej krwi płodowej

Niezgodności podczas transfuzji	W ciągu 72h od ekspozycji	<ul style="list-style-type: none"> • 10 mikrogramów (50 j.m) na 0.5 ml transfuzji Rh(D) dodatniego skoncetrowanego RBCs lub • 10 mikrogramów (50 j.m.) na 1 ml transfuzji Rh(D) dodatniej krwi
---------------------------------	---------------------------	---

† Może zaistnieć potrzeba zwiększenia dawki Rhophylac, jeśli pacjent jest narażony na > 15 ml Rh(D) dodatniego płodowego RBCs). W takim przypadku należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dawkowania w przypadku rozległego krwotoku płodowo-matczynego.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie w przypadku transfuzji niezgodnych grupowo zależy od objętości krwi Rh(D) dodatniej lub przetoczonego koncentratu RBC, zalecana dawka u dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie powinna się różnić od tej dla dorosłych. Jednakże, odpowiednie dawkowanie powinno być ustalone po konsultacji ze specjalistą od transfuzji krwi.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Jako że dawkowanie w przypadku niezgodności grupowej przetaczanej krwi zależy od objętości krwi Rh(D) dodatniej lub Rh(D) dodatniego przetoczonego koncentratu RBC, zalecana dawka u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 roku życia) nie różni się od stosowanej u dorosłych. Jednakże odpowiednia dawka powinna być określona po konsultacji z lekarzem specjalizującym się w przetaczaniu krwi.

Sposób podawania

Tak jak w przypadku wszystkich produktów pochodzących z krwi, pacjenci powinni być obserwowani przynajmniej przez 20 minut po podaniu produktu Rhophylac.

Przy stosowaniu dożylnym lub domięśniowym produkt leczniczy należy podawać w powolnym wstrzyknięciu.

Jeżeli wymagane jest wstrzyknięcie dużej objętości produktu leczniczego (> 2 ml u dzieci lub > 5 ml u dorosłych) i gdy wybrana zostanie iniekcja domięśniowa, zalecane jest podanie produktu w podzielonych dawkach w różne miejsca.

W przypadku przeciwwskazania do podania domięśniowego (zaburzenia krzepnięcia) Rhophylac należy podawać dożylnie.

Otyłość

U pacjentów z indeksem masy ciała (BMI) ≥ 30 powinno być rozważone podanie dożylne (patrz punkt 4.4)

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych produktu leczniczego Rhophylac wymienionych w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie.

Podawanie domięśniowe jest przeciwwskazane u osób z ciężką małopłytkowością lub innymi zaburzeniami hemostazy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku stosowania po porodzie, immunoglobulina anty-D jest przeznaczona do podawania matkom. Nie należy jej podawać noworodkowi.

Produkt nie jest przeznaczony do stosowania ani u osób Rh(D) dodatnich, ani u osób uprzednio immunizowanych antygenem Rh(D).

Nadwrażliwość

Mogą pojawiać się reakcje alergiczne na immunoglobulinę anty-D nawet u pacjentów, którzy dobrze tolerowali wcześniejsze podawania. Pacjenci powinni być poinformowani o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości takich jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia krwi lub wstrząs anafilaktyczny. Wymagane leczenie jest uzależnione od rodzaju i ciężkości działań niepożądanych. W przypadku wstrząsu należy zastosować aktualnie obowiązujące standardowe leczenie przeciwwstrząsowe. W przypadku wystąpienia objawów reakcji typu alergicznego lub anafilaktycznego, należy natychmiast przerwać podawanie.

Stwierdzono że stężenie IgA w Rhophylacu jest poniżej granicy poziomu wykrywalności (0,5 mikrogramów /ml). Mimo wszystko produkt może zawierać śladowe ilości IgA. Pomimo że efekt ze stosowania immunoglobuliny anty-D u pacjentów z niedoborami IgA jest zadowalający, u takich osób istnieje potencjalne ryzyko wytworzenia przeciwciał przeciw IgA i po podaniu leczniczych składników krwi zawierających IgA może u nich wystąpić reakcja anafilaktyczna. Dlatego lekarz musi rozważyć korzyść z terapii produktem Rophylac ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości.

Reakcje hemolityczne

Pacjenci po przetoczeniu krwi niezgodnej grupowo, którym podaje się bardzo duże dawki immunoglobuliny anty-D, powinni być monitorowani w warunkach klinicznych oraz powinni być przebadani pod względem parametrów biologicznych, z powodu ryzyka wystąpienia reakcji hemolitycznej.

Otyłość

Odnotowano doniesienia, że podanie domięśniowe produktu Rhophylac pacjentom z indeksem masy ciała (BMI) ≥ 30 wiązało się ze wzrostem ryzyka braku skuteczności. W związku z tym u pacjentów z BMI ≥ 30 jest powinno zostać rozważone podawanie dożylnie.

Substancje pomocnicze

Rophylac zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ampułkostrzykawkę w związku z tym można uznać że jest zasadniczo „wolny od sodu”

Rhophylac zawiera do 11,5 mg (0,5 mmol) sodu na ampułko-strzykawkę. Powinno się brać to pod uwagę u pacjentów na kontrolowanej diecie sodowej.

Informacja o bezpieczeństwie z uwzględnieniem możliwości przenoszenia czynników zakaźnych

Do standardowych metod zapobiegania zakażeniom związanym z użyciem produktów leczniczych wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza należą: selekcja dawców, badania przesiewowe pojedynczych donacji oraz puli osocza w kierunku obecności swoistych markerów zakażenia oraz włączanie do procesów produkcji etapów skutecznej inaktywacji/usuwania wirusów. Pomimo tego, w przypadku produktów leczniczych wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to także nieznanymi lub nowo odkrytymi wirusów oraz innych patogenów.

Zastosowane procedury są uznawane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych takich jak wirus niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV).

Mogą mieć one ograniczoną skuteczność wobec wirusów bezotoczkowych takich jak wirus zapalenia wątroby typu A (HAV) i parwowirus B19 .

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że za pośrednictwem produktów leczniczych zawierających immunoglobuliny nie dochodzi do przenoszenia wirusa zapalenia wątroby typu A lub parwowirusa B19. Przypuszcza się również, że do bezpieczeństwa tych produktów leczniczych przyczynia się obecność przeciwciał w nich zawartych.

Przy każdorazowym podaniu produktu Rophylac pacjentowi, stanowczo zaleca się zapisanie nazwy i numeru serii produktu, aby stworzyć możliwość powiązania użytej serii z konkretnym pacjentem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy

Czynne uodpornienie z użyciem szczepionek zawierających żywe wirusy (np. odra, świnka, różyczka lub ospa wietrzna) powinno być odłożone do upływu 3 miesięcy od ostatniego podania immunoglobuliny anty-D, ponieważ skuteczność szczepionek zawierających żywe wirusy może ulec osłabieniu.

Jeżeli istnieje konieczność podania immunoglobuliny anty-D w okresie 2 do 4 tygodni po szczepieniu szczepionką zawierającą żywe wirusy, jego skuteczność może być zmniejszona.

Wpływ na wyniki badań serologicznych

Po wstrzyknięciu immunoglobuliny, we krwi pacjenta może dochodzić do przejściowego wzrostu poziomu różnych biernie przeniesionych przeciwciał, co może wpływać na otrzymanie wyników fałszywie dodatnich w testach serologicznych.

Bierne przeniesienie przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom erytrocytarnym, np. grup krwi A lub B, Rh(C),Rh(D) może zakłócić przebieg niektórych testów serologicznych w kierunku przeciwciał anty-erytrocytarnych(RBC), np. test antyglobulinowy Coombs'a, w szczególności u Rh(D) dodatnich noworodków, których matki stosowały profilaktykę przedporodową.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Nie prowadzono badań klinicznych nad płodnością zwierząt przy zastosowaniu produktu Rophylac. Mimo to, doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania ludzkiej immunoglobuliny anty-D nie wskazuje na występowanie działań szkodliwych wpływających na płodność.

Ciąża

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania w czasie ciąży.

W żadnych badaniach nie stwierdzono wystąpienia działań niepożądanych związanych z podawaniem leku u dzieci urodzonych przez 432 kobiety, które otrzymały 300 mikrogramów produktu Rophylac w okresie przedporodowym.

Karmienie piersią

Ten produkt leczniczy może być stosowany w czasie karmienia piersią.

Immunoglobuliny są wydzielane z mlekiem matki. W żadnych badaniach nie stwierdzono wystąpienia szkodliwych działań niepożądanych związanych z podawaniem leku u dzieci urodzonych przez 256 kobiet, które otrzymały 300 mikrogramów produktu Rophylac w okresie poporodowym i u dzieci urodzonych przez 139 kobiet, które otrzymały 200 mikrogramów produktu Rophylac w okresie poporodowym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie stwierdzono wpływu produktu leczniczego Rhophylac na zdolność kierowania pojazdami i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najpoważniejszych działań niepożądanych zaobserwowanych podczas leczenia należą nadwrażliwość oraz reakcje alergiczne, które mogą w rzadkich przypadkach prowadzić do nagłego obniżenia ciśnienia krwi i wstrząsu anafilaktycznego, nawet jeśli pacjent nie wykazywał nadwrażliwości przy wcześniejszym podawaniu.

W przypadku domięśniowego podawania immunoglobulin anty-D w miejscu podania mogą wystąpić ból i tkliwość.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W czasie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek u 592 pacjentów zgłoszono następujące działania niepożądane, podsumowane w poniższej tabeli, zgodnie z terminologią i Klasyfikacją Układów Narządowych MedDRA (ang. System Organ Classification -SOC i Terminy Preferowane, ang. Preferred Term Level).

Częstość ich występowania oceniano przy użyciu następujących kryteriów: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja Układów Narządowych (SOC, MedDRA)	Działanie niepożądane (ADR) (MedDRA Terminy Preferowane, ang. Preferred Term, PT)	Częstość występowania działań niepożądanych (ADR)
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, wstrząs anafilaktyczny	rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	niezbyt często
Zaburzenia serca	Tachykardia	rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Obniżone ciśnienie krwi	rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty	rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje skórne, rumień, świąd	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, złe samopoczucie, dreszcze	niezbyt często
	W miejscu podania: obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, ciepło, świąd, wysypka	rzadko

Odnotowano pojedyncze przypadki ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej po podaniu dożylnym immunoglobuliny anty-D pacjentom Rh(D) dodatnim z pierwotną immunologiczną małopłytkowością (ITP). Odnotowano przypadek hemolizy skutkującej zgonem. Dokładna częstość występowania tego działania niepożądanego jest nieznana.

Informacja o bezpieczeństwie przenoszenia czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych dotyczących przedawkowania. Konsekwencje przedawkowania nie są znane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice immunologiczne i immunoglobuliny: Immunoglobulina Anty – D(Rh). Kod ATC: J06B B01.

Mechanizm działania

Rhophylac zawiera swoiste przeciwciała (IgG) przeciwko antygenowi Rh(D) ludzkich erytrocytów. Może również zawierać przeciwciała przeciw innym antygenom Rh, np. przeciwciała anty-Rh C.

W czasie ciąży, a szczególnie podczas porodu RBCs płodu mogą dostać się do krwiobiegu matki. Gdy kobieta jest Rh(D) -ujemna, a płód Rh(D) -dodatni, kobieta może zostać immunizowana na antygen Rh(D) i wytworzyć przeciwciała anty-Rh(D), które przenikają przez łożysko i mogą wywołać chorobę hemolityczną noworodka. Bierne uodpornienie immunoglobuliną anty-D zapobiega immunizacji Rh(D) w ponad 99% przypadków, pod warunkiem, że wystarczająca dawka immunoglobuliny anty-D zostanie podana odpowiednio wcześniej po ekspozycji na Rh(D) -dodatnie RBCs płodu.

Mechanizm, dzięki któremu immunoglobulina anty-D hamuje immunizację przeciw Rh(D) -dodatnim RBCs jest nieznan. Supresja może być związana z eliminacją RBCs z krążenia, zanim dotrą do rejonów immunokompetentnych lub spowodowana bardziej złożonymi mechanizmami obejmującymi rozpoznanie obcego antygeny i jego prezentację przez odpowiednie komórki w odpowiednich miejscach w obecności lub nieobecności przeciwciał.

Właściwości farmakodynamiczne

Zapobieganie izoimmunizacji Rh(D)

U Rh(D) -ujemnych zdrowych ochotników płci męskiej, zarówno dożylnie jak i domięśniowe podanie Rhophylac w dawce 200 mikrogramów (1000 j.m.), 48 godzin po iniekcji 5ml RBCs Rh(D)-dodatnich, spowodowało prawie całkowite usunięcie Rh(D)-dodatnich RBCs w ciągu 24 godzin. Podczas gdy dożylnie podanie produktu Rhophylac powodowało natychmiastowe rozpoczęcie eliminacji Rh(D) dodatnich RBCs, po podaniu domięśniowym początek usuwania Rh(D) dodatnich RBCs był opóźniony o czas wchłaniania immunoglobuliny anty-D z miejsca wstrzyknięcia. Średnio 70% wstrzykniętych

Rh(D) dodatnich RBCs zostało usunięte w ciągu 2 godzin po dożylnym podaniu Rhophylac. Po podaniu domięśniowym, podobny poziom usunięcia Rh(D) dodatnich RBCs był odnotowany po 12 godzinach.

Ponadto skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetyka produktu Rhophylac są poparte wynikami 3 badań klinicznych na kobietach w ciąży. W jednym badaniu klinicznym, Rhophylac w dawce 200 mikrogramów (1000 j.m.) został podany według protokołu dla 139 osób w okresie poporodowym. W innych 2 badaniach klinicznych, Rhophylac w dawce 300 mikrogramów (1500 j.m.) podano zgodnie z protokołem 408 osobom w okresie przedporodowym i dodatkowo w okresie poporodowym 256 pacjentkom, które urodziły dzieci Rh(D) dodatnie. Żadna z kobiet w ciąży objętych tymi badaniami nie wytworzyła przeciwciał przeciwko antygenowi Rh(D).

W badaniach klinicznych z zastosowaniem Rhophylac 300, 207 kobietom objętych badaniem podano dożylnie dawkę przedporodową produktu Rhophylac 300, a 201 kobietom objętych badaniem został podany domięśniowo. W ponad 99% przypadków, metoda podania po- i przedporodowo była jednakowa.

Badania kliniczne po podaniu produktu Rhophylac w dawce poniżej 200 mikrogramów (1000 j.m.) nie były prowadzone.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Rhophylac nie została określona w badaniach klinicznych w grupie pediatrycznej po przetoczeniu niezgodnej Rh(D) dodatniej krwi lub innych produktów zawierających Rh(D) dodatnie komórki krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Adsorbcja i dystrybucja

Biodostępność ludzkiej immunoglobuliny anti-D do stosowania dożylnego jest całkowita i natychmiastowa. IgG ulega szybkiej dystrybucji między osoczem i płynem pozanaczyniowym.

Ludzka immunoglobulina anti-D do stosowania domięśniowego jest adsorbowana powoli do krążenia biorecy i osiąga maksimum po 2 -3 dniowym opóźnieniu.

Eliminacja

Czas półtrwania ludzkiej immunoglobuliny anti-D wynosi około 3 do 4 tygodni. Okres ten może różnić się indywidualnie u poszczególnych pacjentów.

IgG oraz kompleksy IgG są rozkładane w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ze względu na indukcję wytwarzania i wzajemne oddziaływanie przeciwciał przedkliniczne dane dotyczące immunoglobuliny anti-D są ograniczone.

Badanie dawek powtarzanych oraz badania nad toksycznością w okresie zarodkowo-płodowym nie były prowadzone i są niemożliwe do zrealizowania. Potencjalne działanie mutagenne immunoglobulin nie było badane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Albumina ludzka
Glicyna
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (+2 do +8°C).

Nie zamrażać.

Nie używać produktu po upływie terminu ważności wydrukowanego na opakowaniu zewnętrznym po skrócie (EXP).

Ampułko-strzykawkę przechowywać w oryginalnym opakowaniu (blistrze) w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2 ml roztworu w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z 1 igłą do wstrzykiwań w pojedynczym opakowaniu lub w multipaku składającym się z 5 pojedynczych opakowań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Przed użyciem produkt leczniczy Rhophylac należy ogrzać do temperatury pokojowej (25 °C) .

Przed podaniem Rhophylac powinien być oceniony wzrokowo kątem celu wykrycia cząstek i przebarwień.

Nie używać roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

Rhophylac służy wyłącznie do jednorazowego użytku (jedna strzykawka - jeden pacjent).

Niewykorzystany produkt lub jego pozostałości należy usuwać zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr: 14312

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 25.01.2008

Data ostatniego przedłużenia: 07.07.2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

18.07.2019