

PRODUKTRESUMÉ

for

Rhophylac, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0. D.SP.NR.

21829

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rhophylac

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

200 mikrogram

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 1000 IE (200 mikrogram) humant anti-D-immunglobulin*. 1 ml indeholder 500 IE (100 mikrogram) humant anti-D-immunglobulin.

Præparatet indeholder maksimalt 25 mg/ml humane plasmaproteiner hvoraf 10 mg/ml er humant albumin som stabilisator. Mindst 95 % af de resterende plasmaproteiner er IgG.

Fordelingen af IgG-underklasser (cirkaværdier):

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

Indholdet af immunglobulin A (IgA) overstiger ikke 5 mikrogram/ml.

*Fremstillet fra plasma fra humane donorer.

300 mikrogram

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 1500 IE (300 mikrogram) humant anti-D-immunglobulin*. 1 ml indeholder 750 IE (150 mikrogram) humant anti-D-immunglobulin.

Præparatet indeholder maksimalt 30 mg/ml humane plasmaproteiner hvoraf 10 mg/ml er humant albumin som stabilisator. Mindst 95 % af de resterende plasmaproteiner er IgG.

Fordelingen af IgG-underklasser (cirkaværdier):

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

Indholdet af immunglobulin A (IgA) overstiger ikke 5 mikrogram/ml.

*Fremstillet fra plasma fra humane donorer.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Natriumindholdet overstiger ikke 11,5 mg (0,5 mmol) pr. sprøjte.

Rhophylac indeholder ingen konserveringsmidler.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Opløsningen er klar eller let opaliserende og farveløs eller lysegul.
Rhophylacs osmolalitet er mindst 240 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse af Rh(D) isoimmunisering hos Rh(D)-negative kvinder

Antepartum-profylakse

- Planlagt antepartum-profylakse
- Antepartum-profylakse efter komplikationer under graviditeten inklusive abort/truende abort, ekstrauterin graviditet eller mola hydatidosa, intrauterin fosterdød, transplacental blødning på grund af antepartum-blødning, amniocentese, chorionbiopsi, obstetriske manipulationer som for eksempel fostervending, invasive indgreb, cordocentese, stumpt abdominalt traume eller føtoterapeutisk indgreb.

Postpartum-profylakse

Fødsel af en Rh(D)-positiv (D, D^{weak}, D^{partial}) baby.

Graviditeten formodes at være Rh(D)-uforligelig, hvis fostret/spædbarnet enten er Rh(D)-positivt eller har ukendt Rh(D)-status, eller hvis faderen enten er Rh(D)-positiv eller har ukendt Rh(D)-status.

Behandling af Rh(D)-negative voksne, børn og unge (0-18 år) efter uforligelige transfusioner med Rh(D)-positivt blod eller andre produkter, der indeholder røde blodlegemer, fx trombocyt koncentrat.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Anti-D-immunglobulindosen fastsættes ud fra eksponeringsniveauet for Rh(D)-positive røde blodlegemer (RBC'er) og ud fra viden om, at 0,5 ml pakkede Rh(D)-positive RBC'er eller 1 ml Rh(D)-positivt blod neutraliseres af ca. 10 mikrogram (50 IE) anti-D-immunglobulin.

Følgende dosis anbefales baseret på kliniske studier udført med Rhophylac. Se pkt. 5.1 for nærmere detaljer om forsøgsdata. Det er også vigtigt at være opmærksom på de anbefalede doser og dosisregimer for humant anti-D-immunglobulin til intramuskulær og intravenøs anvendelse i andre officielle retningslinjer.

Forebyggelse af Rh(D) isoimmunisering hos Rh(D)-negative kvinder

- *Antepartum-profylakse*

Den anbefalede dosis er en enkelt dosis på 300 mikrogram (1500 IE) injiceret intravenøst eller intramuskulært.

- Planlagt antepartum-profylakse:
En enkelt dosis på 300 mikrogram ved gestationsalder 28-30 uger.
- Antepartum-profylakse efter komplikationer under graviditeten:
En enkelt dosis på 300 mikrogram bør administreres så hurtigt som muligt og inden for 72 timer. Om nødvendigt kan dosen gentages med 6-12 ugers mellemrum i løbet af graviditeten.

- *Postpartum profylakse*

Den anbefalede dosis er en enkelt dosis på 300 mikrogram (1500 IE) administreret via intravenøs eller intramuskulær injektion. Ved intravenøs administration kan en minimumdosis på 200 mikrogram være tilstrækkelig, forudsat at større føtomaternel blødning kan udelukkes.

Ved anvendelse postpartum skal Rhophylac administreres til moderen så hurtigt som muligt inden for de første 72 timer efter fødslen af et Rh-positivt barn (D, D^{weak}, D^{partial}). Hvis der er gået over 72 timer, skal lægemidlet ikke tilbageholdes, men administreres snarest muligt.

Postpartum-dosis skal administreres, også selvom der er givet antepartum-profylakse, og selv om restaktivitet fra antepartum-profylakse kan påvises i maternel serum.

Ved mistanke om en større føtomaternel blødning (> 4 ml (0,7-0,8 % af kvinderne)), fx i tilfælde af føtal/neonatal anæmi eller intrauterin fosterdød, skal omfanget af denne bestemmes med en anerkendt metode, fx Kleihauer-Betke syreelueringstest for at påvise føtalt hæmoglobin eller flowcytometri, som specifikt identificerer Rh(D)-positive celler. Tillægsdoser af anti-D-immunglobulin skal administreres i henhold til testresultatet (10 mikrogram eller 50 IE) per 0,5 ml føtale RBC'er.

Uforligelige transfusioner af RBC'er hos Rh(D)-negative patienter

Den anbefalede dosis er 20 mikrogram (100 IE) anti-D-immunglobulin per 2 ml transfunderet Rh(D)-positivt blod eller per 1 ml koncentrat af røde blodlegemer. Den rette dosis skal fastsættes i samråd med en specialist i blodtransfusion. Opfølgende undersøgelser for Rh(D)-positive røde blodlegemer bør udføres for hver 48. time, og gives yderligere anti-D, indtil alle Rh(D)-positive røde blodlegemer er fjernet fra cirkulationen. En maksimal dosis på 3000 mikrogram (15000 IE) er tilstrækkelig, selv hvis mere end 300 ml Rh(D)-positivt blod eller 150 ml erythrocyt-koncentrat er blevet transfunderet. Intravenøs anvendelse anbefales, da det gør det muligt at opnå tilstrækkelige plasmakoncentrationer med det samme. Hvis Rhophylac gives intramuskulært, skal det store volumen administreres over flere dage.

Pædiatrisk population

Eftersom doseringen i tilfælde af en uforligelig transfusion afhænger af den transfunderede mængde Rh(D)-positivt blod eller koncentrat af røde blodlegemer, er den anbefalede dosis til børn og unge i alderen 0-18 år ikke forskellig fra dosen til voksne. Den rette dosis skal dog fastsættes i samråd med en specialist i blodtransfusioner.

Ældre

Eftersom doseringen i tilfælde af en uforligelig transfusion afhænger af den transfunderede mængde Rh(D)-positivt blod eller koncentrat af røde blodlegemer, er den anbefalede dosis til ældre (≥ 65 år) ikke forskellig fra dosen til voksne. Den rette dosis skal fastsættes i samråd med en specialist i blodtransfusioner.

Indgivelsesmåde

Som det gælder ved brug af alle blodprodukter, bør patienterne observeres i mindst 20 minutter efter administration af Rhophylac.

Intravenøs eller intramuskulær anvendelse; skal indgives som langsom injektion.

Ved behov for et stort volumen (> 2 ml til børn eller > 5 ml til voksne), der skal gives som intramuskulær injektion, anbefales det at fordele dette på flere doser, som gives på forskellige injektionssteder.

Hvis intramuskulær administration er kontraindiceret (blødningsforstyrrelser), bør Rhophylac administreres intravenøst.

Overvægtige patienter

Til patienter med et body mass index (BMI) ≥ 30 bør intravenøs administration overvejes (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne i Rhophylac anført i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for humane immunglobuliner.

Intramuskulær injektion er kontraindiceret hos patienter med svær trombocytopeni eller andre hæmostasesygdomme.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ved postpartum-brug er anti-D immunglobulin kun beregnet til maternel administration og må ikke administreres til nyfødte.

Præparatet er ikke indiceret til brug hos Rh(D)-positive individer eller til individer, der allerede er immuniseret over for Rh(D)-antigen.

Overfølsomhed

Allergiske reaktioner på anti-D-immunglobulin kan forekomme, selv hos patienter, der har tålt tidligere indgivelser. Patienterne bør informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder nældefeber, generaliseret urticaria, strammen i brystet, pibende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi. Den påkrævede behandling afhænger af bivirkningens art og sværhedsgrad. I tilfælde af shock bør gældende medicinske standarder for behandling af shock overholdes. Hvis der opstår symptomer på allergiske eller anafylaktiske reaktioner, skal administrationen øjeblikkeligt stoppes.

Koncentrationen af IgA i Rhophylac er under detektionsgrænsen på 5 mikrogram/ml. Ikke desto mindre kan produktet indeholde spor af IgA. Selv om anti-D-immunglobulin er blevet anvendt med succes til at behandle udvalgte patienter med IgA-mangel, vil de potentielt kunne udvikle IgA-antistoffer og kan få anafylaktiske reaktioner efter administration af blodkomponent-indeholdende IgA. Lægen skal derfor afveje fordelene ved behandling med Rhophylac mod den potentielle risiko for overfølsomhedsreaktioner.

Hæmolytiske reaktioner

Patienter, der får uforlignelig transfusion, som får meget store doser anti-D-immunglobulin, skal monitoreres klinisk og ved kontrol af biologiske parametre på grund af risikoen for en hæmolytisk reaktion.

Adipositas

Der foreligger rapporter, hvor intramuskulær administration af Rhophylac til patienter med et body mass index (BMI) ≥ 30 associeres med en øget risiko for manglende virkning. Derfor bør intravenøs administration overvejes til patienter med et BMI ≥ 30 .

Rhophylac indeholder op til 11,5 mg (0,5 mmol) natrium, og der bør tages højde for dette hos patienter på diæt med kontrolleret natriumindhold.

Oplysning om sikkerhedsforanstaltninger mod infektiøse agentia

Almindelige forholdsregler til forebyggelse af infektioner, der skyldes brug af lægemidler fremstillet ud fra humant blod eller plasma, omfatter selektion af donorer, screening af individuelle portioner donorblod og plasmapools for specifikke markører for infektioner og indførelse af effektive skridt under fremstillingen til inaktivering af/rensning for virus. Ikke desto mindre er det umuligt ved administration af lægemidler fremstillet ud fra humant blod eller plasma helt at udelukke muligheden for overførsel af infektiøse agentia. Det gælder også for ukendte eller nytilkomne virus og andre patogener.

De forholdsregler, der tages, anses for effektive mod indkapslede virus såsom humant immundefektvirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) og hepatitis C-virus (HCV).

De kan have begrænset virkning mod uindkapslede virus som hepatitis A-virus (HAV) og parvovirus B19.

Kliniske erfaringer tyder på, at hepatitis A og parvovirus B19 ikke overføres med immunglobuliner, og det formodes ligeledes, at antistofindholdet er stærkt medvirkende til viral sikkerhed.

Af hensyn til patienterne er det vigtigt at registrere navn og batchnummer på præparatet, hver gang Rhophylac administreres til en patient, så det er muligt at spore, hvilket batchnummer blev anvendt til den pågældende.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Levende, svækkede virusvacciner

Aktiv immunisering med levende virusvacciner (fx mæslinger, fåresyge, røde hunde eller skoldkopper) bør udsættes indtil 3 måneder efter sidste administrering af anti-D-immunglobulin, da effekten af den levende virus vaccine kan nedsættes.

Hvis det er nødvendigt at administrere anti-D-immunglobulin 2 til 4 uger efter vaccination med levende virus, kan effekten af vaccinen blive nedsat.

Interferens med serologiske undersøgelser

Efter injektion af immunglobulin kan den forbigående stigning i de forskellige passivt overførte antistoffer i patientens blod give falsk positive resultater ved serologiske undersøgelser.

Passiv overførsel af antistoffer mod erythrocytantigener, fx blodgruppe A eller B, Rh(C) og Rh(D), kan påvirke en del serologiske undersøgelser for alloantistoffer rettet mod røde blodlegemer, fx antiglobulintest (Coombs test), især hos Rh(D)-positive nyfødte, hvis mødre fik antepartum-profylakse.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

Der er ikke udført undersøgelser af dyrs fertilitet med Rhophylac. De kliniske erfaringer med humant anti-D-immunglobulin tyder dog på, at der ikke kan forventes skadelige virkninger på fertiliteten.

Graviditet

Dette lægemiddel er beregnet til brug under graviditet.

Der er ikke rapporteret bivirkninger relateret til forsøgsmedicinen hos børn født af 432 kvinder, som fik Rhophylac 300 mikrogram antepartum.

Amning

Dette lægemiddel kan bruges ved amning.

Immunglobuliner udskilles i modersmælk. Der er ikke rapporteret bivirkninger relateret til forsøgsmedicinen hos børn født af 256 kvinder, som fik Rhophylac 300 mikrogram postpartum, eller hos børn født af 139 kvinder, som fik Rhophylac 200 mikrogram postpartum.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Rhophylac påvirker ikke evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De alvorligste bivirkninger observeret under behandlingen er overfølsomhed og allergiske reaktioner, og de kan i sjældne tilfælde udvikle sig til et pludseligt blodtryksfald og anafylaktisk shock, også selv om patient ikke har udvist overfølsomhed ved tidligere administration. Når anti-D immunoglobuliner administreres intramuskulært, kan der ses lokal smerte og ømhed på injektionsstedet.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Følgende bivirkninger er indberettet hos 592 patienter i kliniske forsøg og fra anvendelse efter markedsføring af Rhophylac. Oversigtstabellen følger MedDRA-konventionens systemorganklasser.

Hyppighed angives i henhold til følgende kriterier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse (MedDRA)	Bivirkning (Foretrukken MedDRA-term)	Hyppighed af bivirkninger
Immunsystemet	Overfølsomhed, anafylaktisk shock	Sjælden
Nervesystemet	Hovedpine	Ikke almindelig
Hjerte	Takykardi	Sjælden
Vaskulære sygdomme	Hypotension	Sjælden
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Sjælden
Mave-tarm-kanalen	Kvalme, opkastning	Sjælden
Hud og subkutane væv	Hudreaktion, erytem, pruritus	Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Sjælden
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Feber, utilpashed, kuldegysninger	Ikke almindelig
	På injektionsstedet: Hævelser, smerter, erytem, fortykkelse, varme, pruritus, udslæt	Sjælden

Der foreligger spontane rapporter om alvorlig intravaskulær hæmolyse efter intravenøs administration af anti-D hos Rh(D)-positive patienter med primær immun-trombocytopeni (ITP). Der er indberettet fatale tilfælde af hæmolyse. Den nøjagtige hyppighed af denne bivirkning kendes ikke.

For sikkerhedsoplysninger vedrørende infektiøse agentia: Se pkt. 4.4.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen data vedrørende overdosering. Følgerne af overdosering kendes ikke.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: J 06 BB 01. Immunserum og immunglobulin: Anti-D (Rh) immunglobulin.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Rhophylac indeholder specifikke antistoffer (IgG) mod Rh(D)-antigenet på humane erythrocytter. Det kan også indeholde antistoffer mod andre Rh-antigener – fx anti-Rh(C)-antistoffer.

Under graviditet, og specielt på tidspunktet for fødsel, kan føtale RBC'er overføres til den materielle cirkulation. Når kvinden er Rh(D)-negativ og fosteret er Rh(D)-positivt, kan kvinden immuniseres mod Rh(D)-antigenet og kan derved producere anti-Rh(D)-antistoffer, som krydser placenta og kan forårsage hæmolytisk anæmi hos den nyfødte. Passiv immunisering med anti-D-immunglobulin modvirker Rh(D)-immunisering i mere end 99 % af tilfældene, hvis en tilstrækkelig mængde anti-D-immunglobulin administreres tilstrækkelig hurtigt efter udsættelse for Rh(D)-positive føtale RBC'er.

Mekanismen hvorved anti-D-immunglobulin hæmmer immuniseringen mod Rh(D) positive røde blodlegemer kendes ikke. Suppressionen kan skyldes clearance af røde blodlegemer fra cirkulationen, før de reagerer med immunkompetente steder, eller den kan skyldes mere komplekse mekanismer som involverer genkendelse af fremmed antigen og antigenpræsentation af de antigenpræsenterende celler med eller uden tilstedeværelsen af antistof.

Farmakodynamisk virkning

Forebyggelse af Rh(D)-immunisering

I Rh(D)-negative raske mænd resulterede både intravenøs og intramuskulær injektion af 200 mikrogram (1000 IE) Rhophylac 48 timer efter injektion af 5 ml Rh(D)-positive RBC'er i en næsten komplet udryddelse af Rh(D)-positive RBC'er inden for 24 timer. Mens intravenøs administrering af Rhophylac forårsagede en umiddelbar udslættelse af RBC'er, var eliminationen af RBC'er efter intramuskulær injektion forsinket svarende til at anti-D-IgG først skulle absorberes fra injektionsstedet. I gennemsnit var 70 % af de røde blodlegemer udslættet 2 timer efter intravenøs injektion af Rhophylac. Efter intramuskulær injektion blev en lignende udslættelse af røde blodlegemer målt efter 12 timer.

Desuden støttes effektiviteten, sikkerheden og farmakokinetikken af Rhophylac af resultaterne fra 3 kliniske studier med patienter. I det ene kliniske studie blev Rhophylac 200 mikrogram (1000 IE) administreret postpartum til 139 protokolpatienter. I de to andre kliniske studier blev Rhophylac 300 mikrogram (1500 IE) administreret antepartum til 446 protokolpatienter og derudover postpartum til 256 af disse patienter, som fødte et Rh(D)-positivt barn. Ingen patienter inkluderet i disse studier udviklede antistoffer mod Rh(D) antigenet.

I de kliniske studier med Rhophylac 300 mikrogram fik 222 kvinder antepartum-dosen af Rhophylac 300 mikrogram intravenøst, og 224 kvinder fik dosen intramuskulært. I mere end 99 % af tilfældene var administrationsmetoden den samme post- og antepartum.

Kliniske studier med Rhophylac doser under 200 mikrogram (1000 IE) er ikke foretaget.

Pædiatrisk population

Rhophylacs sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos pædiatriske patienter efter uforlignelig transfusion af Rh(D)-positivt blod eller andre produkter indeholdende RBC'er.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og fordeling

Der opnås fuldstændig og øjeblikkelig biotilgængelighed af humant anti-D-immunglobulin til intravenøs anvendelse. IgG fordeles hurtigt mellem plasma og ekstravaskulær væske. Humant anti-D-immunglobulin til intramuskulær administration absorberes langsomt i recipientens cirkulation, hvor det når maksimal værdi efter en forsinkelse på 2 til 3 dage.

Elimination

Humant anti-D-immunglobulin har en halveringstid på ca. 3 til 4 uger. Halveringstiden kan variere individuelt fra patient til patient.

IgG og IgG-komplekser nedbrydes af celler i det retikuloendotheliale system.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Som følge af induktionen af og interferensen med antistoffer er der begrænsede prækliniske data relevante for anti-D-immunglobulin. Forsøg med gentagne doser og embryoføtale toksicitetsstudier er ikke udført og er ikke praktisk mulige at udføre. Potentialet for mutagene effekter af immunglobuliner er ikke undersøgt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Humant albumin
Glycin
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Da der ikke er foretaget undersøgelser af forlignelighed, må Rhophylac ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Produktet må ikke anvendes efter den udløbsdato (EXP), der er trykt på den ydre karton.

Opbevar injektionssprøjten i den originale blisterpakning i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

200 mikrogram

2 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med 1 kanyle.

Pakningsstørrelser: 1 stk. i en enkeltpakning.

300 mikrogram

2 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med 1 kanyle.

Pakningsstørrelser: 1 stk. i en enkeltpakning.

En flerstykspakning, der indeholder 5 stk. enkeltpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Rhophylac skal opvarmes til stue- eller kropstemperatur før brug.

Rhophylac skal gennemses for partiker og misfarvning inden administration.

Opløsninger, som er uklare eller har bundfald, må ikke anvendes.

Rhophylac er kun til engangsbrug (hver injektionssprøjte må kun anvendes til én patient).

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

DE-35041 Marburg

Tyskland

Repræsentant

CSL Behring AB

Berga Backe 2

P.O. Box 712

SE-182 17 Danderyd

Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

200 mikrogram: 34861

300 mikrogram: 34862

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

12. november 2003

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

14. september 2016