

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Rhophylac 1000 IE (200 µg), injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 200 µg (1000 IE) anti-D immunglobulin, humant*.

En ml innehåller 100 µg (500 IE) anti-D immunglobulin, humant.

Produkten innehåller högst 25 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 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

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

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, Dsvag, Dpartiell) 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 administreringssätt

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 fetomaternell blödning kan uteslutas. Om produkten ges postnalt ska den administreras till modern så snart som möjligt inom 72 timmar efter förlossning av ett Rh-positivt (D, Dsvag, Dpartiell) barn. Om mer än 72 timmar har förflutit ska produkten ges så snart som möjligt. Den postnatale 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 [†]
Profylax efter förlossning:	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: • 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	• 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 produktamn 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	Mindre vanliga
	Reaktioner vid injektionsstället: svullnad, smärta, erytem, förhårdnad, värmekänsla, pruritus, utslag	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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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 förpackningsstorlek.

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

18141

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2002-11-15 / 2011-02-20

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-09-06