

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rhophylac 300 mikrogramů/2 ml, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje imunoglobulinum humanum anti-D* 1500 IU (300 mikrogramů).

Jeden ml obsahuje imunoglobulinum humanum anti-D 750 IU (150 mikrogramů).

Přípravek obsahuje proteinum humanum maximálně 30 mg/ml, z nichž je albuminum humanum 10 mg/ml jako stabilizátor. Nejméně 95% ostatních plazmatických bílkovin jsou IgG.

Distribuce podtříd IgG (přibližné hodnoty):

IgG184,1 %

IgG2 7,6 %

IgG3 8,1 %

IgG4 1,0%

Obsah imunoglobulinu A (IgA) není větší než 5 mikrogramů/ml.

* Vyrobeno z plazmy lidských dárců.

Pomocné látky se známým účinkem:

Maximální obsah sodíku je 11,5 mg (0,5 mmol) v jedné injekční stříkačce.

Přípravek Rhophylac neobsahuje žádné konzervační látky.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Roztok je čirý nebo lehce opalescentní, bezbarvý až slabě nažloutlý.

Rhophylac má osmolalitu nejméně 240 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence Rh(D) izoimunizace u Rh(D) negativních žen

- Prenatální profylaxe
 - Plánovaná prenatální profylaxe
 - Prenatální profylaxe po komplikacích v těhotenství včetně:
Potratu/hrozící potratu ektopického těhotenství nebo hydatidní moly, intrauterinní smrti plodu, transplacentárního krvácení v důsledku předporodního krvácení, amniocentézy, biopsie choria, porodnických hmatů např. zevní obrat nebo invazivní zákroky, kordocentézy, tupého poranění břicha nebo fetálního terapeutického zákroku.

- Postnatální profylaxe
 - Porod Rh(D) pozitivního (D,D^{slabé},D^{částečné}) dítěte

Rh(D) nekompatibilní těhotenství se předpokládá v případě, že plod/dítě je buď Rh(D) pozitivní, nebo Rh(D) není známo nebo v případě, že je buď otec Rh(D) pozitivní, nebo Rh(D) není známo.

Léčba Rh(D) negativních dospělých, dětí a dospívajících (0 – 18 let) po inkompatibilní transfuzi Rh(D) pozitivní krve nebo jiných přípravků obsahujících červené krvinky, např. koncentrát krevních destiček.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka anti-D imunoglobulinu by měla být stanovena podle hladiny vystavení Rh(D) pozitivním červeným krvinkám (RBCs) a založena na znalosti že 0,5 ml Rh(D)-koncentrátu pozitivních RBCs nebo 1 ml Rh(D) pozitivní krve se neutralizuje přibližně 10 mikrogramy (50 IU) anti-D imunoglobulinem.

Následující dávkování jsou doporučena na základě zkušeností získaných v průběhu klinických studií prováděných s přípravkem Rhophylac. Detaily specifických studií viz bod 5.1.

Je však také třeba brát v úvahu dávku a dávkovací schéma pro lidský anti-D imunoglobulin k intramuskulárnímu a intravenóznímu podání doporučené v jiných oficiálních směrnících pro použití.

Prevence Rh(D) izoimunizace u Rh(D) negativních žen.

- *Prenatální profylaxe:* Doporučena je jednorázová dávka 300 mikrogramů (1500 IU) podaná intravenózní nebo intramuskulární injekcí.
 - Plánovaná prenatální profylaxe:
Jednotlivá dávka 300 mikrogramů 28.-30. týden těhotenství.
 - Prenatální profylaxe po komplikacích v těhotenství:
Jednotlivá dávka 300 mikrogramů by měla být podána co nejdříve je to možné a během 72 hodin. Jestliže je to nutné, dávka může být opakována v 6 - 12 týdenních intervalech během těhotenství.
- *Postnatální profylaxe:*
Doporučuje se podat jednorázovou dávku 300 mikrogramů (1500 IU) intravenózní nebo intramuskulární injekcí. Při intravenózním podání může být minimální dávka 200 mikrogramů dostačující za předpokladu, že lze vyloučit rozsáhlé fetomaternální krvácení.
Postnatální použití přípravku by mělo být podáno matce co nejdříve, během 72 hodin po porodu Rh(D) pozitivního (D,D^{slabé},D^{částečné}) dítěte. Jestliže uplynulo více než 72 hodin, přípravek by měl být podán co nejdříve jak je to možné.
Poporodní dávka musí být podána, i když byla prenatální dávka podána před porodem a i když zbytková aktivita prenatální profylaxe byla prokázána v séru matky.

Pokud existuje podezření, že došlo k rozsáhlejšímu fetomaternálnímu krvácení (> 4 ml (0,7% - 0,8% žen)), např. při anémii plodu nebo intrauterinní smrti plodu, měl by být jeho rozsah stanoven vhodnou metodou, např. Kleihauer-Betkovým vymývavajícím testem ke zjištění fetálního HbF nebo průtokovou cytometrií, které specificky identifikuje Rh(D) pozitivní buňky. Měly by být podány doplňkové dávky anti-D imunoglobulinu (10 mikrogramů nebo 50 IU) na 0,5 ml RBCs plodu.

Inkompatibilní transfuze RBCs u Rh(D) negativních pacientů

Doporučená dávka je 20 mikrogramů (100 IU) anti-D imunoglobulinu na 2 ml transfundované Rh(D) pozitivní krve, nebo na 1 ml RBC koncentrátu. Vhodná dávka se určí v konzultaci s odborníkem na transfuzi krve. Následné testy na Rh(D) pozitivní RBCs se provádí každých 48 hodin a další anti D imunoglobulin se podává až do odstranění všech Rh(D) pozitivních RBCs z krevního oběhu. Maximální dávka 3000 mikrogramů (15 000 IU) je dostačující, když byl objem transfuze větší než

300 ml Rh(D) pozitivní krve nebo 150 ml koncentráту erytrocytů.

Doporučuje se intravenózní podání, kterým se dosáhne okamžitě adekvátních hladin v plazmě. Pokud se podává intramuskulární injekcí, měl by se velký objem podávat po dobu několika dnů.

Pediatrická populace

Vzhledem k tomu, že dávkování v případě inkompatibilní transfuze závisí na objemu transfuze Rh(D) pozitivní krve nebo koncentrátu RBC, doporučená dávka u dětí a dospívajících (0-18 let) není odlišná od dospělých. Nicméně odpovídající dávka by měla být určena konzultací s odborníkem na transfuzi krve.

Použití u starších pacientů

Vzhledem k tomu, že dávkování v případě inkompatibilní transfuze závisí na objemu transfuze Rh(D) pozitivní krve nebo koncentrátu RBC, doporučená dávka u starších pacientů (≥ 65 let věku) není považována za odlišnou od dospělých. Odpovídající dávka má být stanovena po konzultaci s odborníkem na transfuzi krve.

Způsob podání

Stejně jako u všech krevních derivátů mají být pacienti sledováni nejméně 20 minut po podání přípravku Rhophylac.

Intravenózní nebo intramuskulární podání pomalou injekcí.

Je-li požadován větší objem (> 2 ml dětem nebo > 5 ml dospělým) a podáván intramuskulární injekcí, doporučuje se podávání rozdělených dávek na různých místech vpichu.

Pokud je intramuskulární podání kontraindikováno (poruchy krvácivosti), podává se přípravek Rhophylac intravenózně.

Pacienti s nadváhou

U pacientů s indexem tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 30 je třeba zvážit intravenózní podání (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku Rhophylac uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na lidské imunoglobuliny.

Intramuskulární podání je kontraindikováno u osob se závažnou trombocytopenií nebo jinými poruchami hemostázy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud je anti-D imunoglobulin aplikován po porodu, je určen pro podání matce. Nesmí se podávat novorozenému dítěti.

Přípravek není určen k použití ani u Rh(D) pozitivních jedinců ani u jedinců již imunizovaných vůči Rh(D) antigenu.

Hypersenzitivita

Alergické reakce na anti-D imunoglobulin se mohou objevit i u pacientů, kteří snášeli předchozí podání. Pacienti musí být informováni o časných známkách hypersenzitivních reakcí včetně kopřivky, generalizované kopřivky, tísně na hrudi, sípání, hypotenze a anafylaxe. Potřebná léčba závisí na povaze a závažnosti nežádoucího účinku. V případě šoku musí být dodrženy současné lékařské standardy pro léčbu šoku. Pokud se objeví příznaky alergického nebo anafylaktického typu, je nutné okamžité přerušování podávání.

Bylo zjištěno, že koncentrace IgA v přípravku Rhophylac je pod detekčním limitem 5 mikrogramů/ml. Nicméně, tento přípravek může obsahovat stopové množství IgA. Ačkoliv byl anti-D imunoglobulin

úspěšně používán při léčbě vybraných pacientů s deficitem IgA, jedinci s nedostatkem IgA mají potenciál pro tvorbu IgA protilátek a anafylaktických reakcí po podání krevních složek obsahujících IgA. Z těchto důvodů lékař musí zvážit prospěch léčby přípravkem Rhophylac proti možnému riziku reakcí z přecitlivělosti.

Hemolytické reakce

U pacientů, kteří dostali inkompatibilní transfuzi, během které dostali velkou dávku anti-D imunoglobulinu, by měly být sledovány klinické a biologické parametry, protože je u nich riziko hemolytické reakce.

Obezita

Objevily se zprávy, že intramuskulární podání přípravku Rhophylac u pacientů s indexem tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 30 je spojena se zvýšeným rizikem nedostatečného účinku. Proto u pacientů s BMI ≥ 30 je třeba zvážit intravenózní podání.

Rhophylac obsahuje až 11,5 mg (0,5 mmol) sodíku v jedné injekční stříkačce. To je třeba vzít v úvahu u pacientů na kontrolované sodíkové dietě.

Informace o bezpečnosti týkající se přenosných infekčních činitelů

Standardní opatření, která mají za účel zabránit přenosu infekcí v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují pečlivý výběr dárců, vyšetření jednotlivých odběrů a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a zařazení účinných výrobních postupů k inaktivaci/odstranění virů. Přesto nelze zcela vyloučit, že při podání léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy nedojde k přenosu infekčního činitele. To se rovněž týká neznámých nebo nově vznikajících virů nebo jiných patogenů.

Tato opatření jsou považována za účinná u obalených virů jako virus lidského imunodeficitu (HIV), virus hepatitidy B (HBV) a virus hepatitidy C (HCV).

Mohou však mít omezený účinek u neobalených virů jako hepatitida A (HAV) a parvovirus B19.

Je však uklidňující klinická zkušenost, že k přenosu hepatitidy A nebo parvoviru B19 pomocí imunoglobulinů nedochází a předpokládá se také, že obsah protilátek významně přispívá k protivirové ochraně.

Důrazně doporučujeme, aby pokaždé, když je pacientovi podán přípravek Rhophylac, bylo zaznamenáno jméno pacienta a číslo šarže přípravku, aby bylo později možné zjistit, kterou šarží přípravku pacient dostal.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vakcíny se živými oslabenými viry

Aktivní imunizace vakcínami obsahujícími živé viry (např. vakcíny proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám nebo varicelle) má být odložena až za 3 měsíce po posledním podání imunoglobulinu anti-D, protože účinnost živé vakcíny by mohla být snížena.

Pokud je třeba podat anti-D imunoglobulin 2 až 4 týdny po podání živé virové vakcíny, pak může být účinnost vakcinace rovněž snížena.

Interference se serologickými testy

Po injekci imunoglobulinu může mít přechodný vzestup různých pasivně přenesených protilátek v krvi pacienta za následek falešně pozitivní výsledky serologických testů.

Pasivní přenos protilátek na antigeny erytrocytů, např. krevní skupiny A nebo B, Rh(C), Rh(D), může interferovat s některými serologickými testy na protilátky červených krvinek, např. antiglobulinovým testem (Coombsův test), zvláště u Rh(D) pozitivních novorozenců, jejichž matky dostávaly prenatální profylaxi.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

S přípravkem Rhophylac nebyly provedeny žádné studie fertility na zvířatech. Nicméně klinické zkušenosti s lidským anti-D imunoglobulinem ukazují, že žádné škodlivé účinky na fertilitu nelze očekávat.

Těhotenství

Tento přípravek je určen pro použití v těhotenství.

Ve studii u dětí narozených 432 ženám, kterým byl před porodem podán Rhophylac 300 mikrogramů, nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky v souvislosti s podáním léku.

Kojení

Tento léčivý přípravek může být používán během kojení.

Imunoglobuliny jsou vylučovány do mateřského mléka. Ve studii u dětí narozených 256 ženám, kterým byl po porodu podán Rhophylac 300 mikrogramů, ani u dětí narozených 139 ženám, kterým byl po porodu podán Rhophylac 200 mikrogramů, nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky v souvislosti s podáním léku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rhophylac nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejzávažnější nežádoucí účinky pozorované v průběhu léčby jsou přecitlivělost nebo alergické reakce, které mohou ve vzácných případech pokračovat náhlým poklesem krevního tlaku a anafylaktickým šokem, i když se u pacienta při předchozím podání nevyskytly žádné známky přecitlivělosti. Když jsou anti-D imunoglobuliny podávány intramuskulárně, je možné pozorovat lokální bolestivost a citlivost v místě vpichu injekce.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bylo referováno o následujících nežádoucích účincích u 592 pacientek v klinických studiích a postmarketingovém sledování. Souhrnná tabulka uvedená níže je vypracována podle klasifikace tříd orgánových systémů MedDRA (SOC a Preferred Term Level).

Pro četnost byla použita tato kritéria: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$).

Třídy orgánových systémů (SOC, MedDRA)	Nežádoucí účinky (terminologie MedDRA)	Frekvence nežádoucích účinků
Poruchy imunitního systému	Přecitlivělost, anafylaktický šok	vzácné
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	méně časté
Srdeční poruchy	Tachykardie	vzácné
Cévní poruchy	Hypotenze	vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	vzácné
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost, zvracení	vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Kožní reakce, erytém, svědění	méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolesti kloubů	vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka, malátnost, mrazení	méně časté
	V místě vpichu: otok, bolest, erytém, indurace, teplo, svědění, vyrážka	vzácné

Byly hlášeny spontánní případy závažné intravaskulární hemolýzy, když byl anti-D podán nitrožilně Rh(D) pozitivním pacientům s primární imunitní trombocytopenií (ITP). Byla nahlášena hemolýza s následkem smrti. Přesná frekvence tohoto nežádoucího účinku není známa.

Bezpečnostní informace vzhledem k přenosným agens, viz bod 4.4

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné údaje o předávkování. Důsledky předávkování nejsou známy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hyperimunní séra a imunoglobuliny, anti-D (Rh) imunoglobulin.

ATC kód: J06B B01.

Mechanismus účinku

Rhophylac obsahuje specifické protilátky (IgG) proti Rh(D) antigenu lidských erytrocytů.

Může také obsahovat protilátky proti jiným Rh antigenům např. anti RhC protilátky.

V průběhu těhotenství a zvláště za porodu mohou RBCs plodu pronikat do mateřského krevního oběhu. Pokud je žena Rh(D) negativní a plod Rh(D) pozitivní, může být žena imunizována proti Rh(D) antigenu, a vytváří anti-Rh(D) protilátky, které pak prostupují placentou, a mohou způsobit hemolytické onemocnění novorozence. Pasivní imunizace anti-D imunoglobulinem zabrání imunizaci matky ve více než 99 % případů za předpokladu, že je podána dostatečná dávka anti-D imunoglobulinu včas po průniku Rh(D) pozitivních RBCs plodu.

Mechanismus, kterým anti-D imunoglobulin potlačuje imunizaci proti Rh(D) pozitivním červeným krvinkám, není znám. Potlačení imunizace může být ve vztahu k mizení červených krvinek z krevního oběhu dříve, než dosáhnou imunokompetentních míst, nebo to může být způsobeno složitějšími mechanismy zahrnujícími rozpoznání cizího antigenu a prezentace antigenu příslušnými buňkami na příslušných místech za přítomnosti nebo nepřítomnosti protilátky.

Farmakodynamické účinky

Prevence Rh(D) izoimunizace

U Rh(D) negativních zdravých mužských dobrovolníků způsobilo jak intravenózní, tak intramuskulární podání 200 mikrogramů (1000 IU) přípravku Rhophylac, uskutečněné 48 hodin po injekci 5 ml Rh(D) pozitivních RBCs, takřka úplné vymizení Rh(D) pozitivních RBCs v průběhu 24 hodin. Zatímco intravenózní podání přípravku Rhophylac vyvolalo okamžitý začátek mizení RBCs, začátek eliminace RBCs po intramuskulárním podání byl opožděn, poněvadž anti-D IgG musel být napřed vstřebán z místa injekce. Po intravenózním podání přípravku Rhophylac vymizelo za 2 hodiny průměrně 70% injikovaných červených krvinek. Po intramuskulárním podání bylo podobného stupně clearance červených krvinek dosaženo za 12 hodin.

Kromě toho jsou údaje o účinnosti, bezpečnosti a farmakokinetice přípravku Rhophylac podporovány výsledky třech klinických studií provedených na pacientkách. V jedné klinické studii byl podán přípravek Rhophylac 200 mikrogramů (1000 IU) po porodu 139 pacientkám. V dalších dvou klinických studiích byl podán přípravek Rhophylac 300 mikrogramů (1500 IU) 446 pacientkám před porodem podle protokolu a navíc 256 pacientkám po porodu, které porodily Rh(D) pozitivní dítě. U žádné z pacientek zařazených do těchto studií nedošlo k vývoji protilátek proti Rh(D) antigenu.

V klinických studiích s přípravkem Rhophylac 300, byla 222 ženám podána předporodní dávka přípravku Rhophylac 300 intravenózně a 224 ženám intramuskulárně. Ve více než 99 % případech byl poporodní a předporodní způsob podání stejný.

Klinické studie s přípravkem Rhophylac v dávkách nižších než 200 mikrogramů (1000 IU) nebyly provedeny.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rhophylac nebyla stanovena u pediatrických pacientů po inkompatibilní transfuzi Rh(D) pozitivní krve nebo jiných přípravků obsahujících RBCs.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Biologická dostupnost lidského anti-D imunoglobulinu po intravenózním podání je kompletní a okamžitá. IgG je rychle distribuováno mezi plazmu a extravaskulární tekutinu.

Lidský anti-D imunoglobulin po intramuskulárním podání je pomalu absorbován do pacientova oběhu a dosahuje maxima po 2 až 3 dnech.

Eliminace

Lidský anti-D imunoglobulin má poločas kolem 3 až 4 týdnů. Tento poločas se může individuálně lišit u jednotlivých pacientů.

IgG a komplexy IgG jsou odbourávány v buňkách retikuloendoteliálního systému.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k indukci a interferenci s protilátkami jsou předklinické údaje použitelné pro anti-D imunoglobulin omezené.

Testování opakované dávky a studie embryo-fetální toxicity nebyly provedeny a nelze je provést.

Možný mutagenní vliv imunoglobulinů nebyl studován.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lidský albumin

Glycin

Chlorid sodný

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Přípravek nesmí být používán po uplynutí doby použitelnosti (EXP) vyznačené na krabičce.

Uchovávejte injekční stříkačku v originálním blistru v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo typ I) s 1 injekční jehlou v jednom balení nebo ve skupinovém balení, které obsahuje 5 jednotlivých balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Rhophylac se musí před použitím zahřát na pokojovou nebo tělesnou teplotu.

Přípravek Rhophylac se musí před podáním vizuálně zkontrolovat na přítomnost částic a změnu barvy.

Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují částice.

Přípravek Rhophylac je určen pouze k jednorázovému použití (jedna injekční stříkačka - jeden pacient).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CSL Behring GmbH, Marburg, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

59/587/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19.9.2007

Datum posledního prodloužení registrace: 19.10.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

11.6.2016