

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenilirlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?"

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RHOPHYLAC 300 mikrogram/2 mL (1500 IU) IM/IV kullanıma hazır enjektörde enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde

Her kullanıma hazır enjektör 300 mikrogram (1.500 IU) Anti-D insan immünoglobülini* içerir.

Her mL 150 mikrogram (750 IU) Anti-D insan immünoglobülini içerir.

Ürün, stabilizör olarak 10 mg/mL'si insan albümini olan maksimum 30 mg/mL toplam insan plazma proteini içerir. Diğer plazma proteinlerinin en az %95'i IgG'dir.

IgG alt sınıflarının dağılımı (yaklaşık değerler):

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

RHOPHYLAC, 5 mikrogram/mL'den fazla IgA içermez.

*İnsan donörlerin plazmasından üretilir.

Yardımcı maddeler

Sodyum klorür ≤11,5 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektörde enjeksiyonluk çözelti

Çözelti berrak veya hafif opaktır ve renksiz veya soluk sarıdır.

RHOPHYLAC en az 240 mosmol/kg'lık ozmolaliteye sahiptir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Rh (D) negatif kadınlarda Rh (D) immünizasyonunun önlenmesi

- Antepartum profilaksi
 - Planlanmış antepartum profilaksi
 - Aşağıdakiler dahil olmak üzere gebelik komplikasyonlarını takiben uygulanan antepartum profilaksi:
Düşük ya da düşük tehditi, ektopik gebelik ya da mol hidatiform, intrauterin fetal ölüm, antepartum kanamaların neden olduğu transplasental kanama, amniyosentez, koriyonik biyopsi, eksternal versiyon ve benzeri obstetrik manipülatif işlemler, invazif girişimler, kordosentez, künt abdominal travma ya da fetal terapötik girişimler
- Postpartum profilaksi
 - Rh (D) pozitif (D, D^{zayıf}, D^{kısmi}) bebeğin doğumunda

Eğer fetus/bebek Rh (D) pozitif ise veya Rh (D) bilinmiyorsa veya baba Rh (D) pozitif ise veya Rh (D) bilinmiyorsa, Rh (D) uyumsuzluğu olan bir gebeliğin olduğu düşünülür.

Rh (D) pozitif kan veya örneğin platelet konsantrisi gibi kırmızı kan hücresi içeren diğer kan ürünlerinin uyuşmayan transfüzyonlarından sonra Rh (D) negatif erişkinlerin, çocukların veya ergenlerin (0-18 yaş) tedavisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Anti-D immüno globülin dozu, maruz kalınan Rh (D) pozitif kırmızı kan hücrelerinin düzeyine göre ve, 0,5 mL Rh (D) pozitif kırmızı kan hücreleri veya 1 mL Rh (D) pozitif kanın, yaklaşık 10 mikrogram (50 IU) anti-D immüno globülinle nötralize olduğu bilgisine dayandırılarak belirlenmelidir.

Aşağıdaki dozaj rejimleri RHOPHYLAC ile yapılmış klinik çalışmalara dayanılarak önerilmektedir. Spesifik çalışma detayları için Bölüm 5.1'e bakınız.

Diğer resmi kılavuzlarda önerilen intramusküler ve intravenöz kullanıma yönelik insan anti-D immüno globülin dozuna ve doz programlarına da dikkat edilmelidir.

Rh (D)-negatif kadınlarda Rh (D) immünizasyonunun önlenmesi:

- Antepartum profilaksi: İntravenöz veya intramusküler yolla tek doz 300 mikrogram (1.500 IU) verilmesi önerilir.
 - Planlanmış antepartum profilaksi:
Gebeliğin 28–30. haftasında 300 mikrogramlık tek doz. Eğer gebeliğin 30. haftasından sonraki dönemde antepartum profilaksi ihtiyacı tanımlanmış ise, RHOPHYLAC bekletilmeden mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır.
 - Gebelik komplikasyonlarını takiben uygulanan antepartum profilaksi:

300 mikrogramlık tek doz mümkün olan en kısa sürede ve en geç 72 saat içerisinde uygulanmalıdır. Eğer 72 saatten daha fazla süre geçmiş ise, ürün bekletilmeden mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Eğer gerekirse, doz gebelik süresince 6-12 haftalık aralıklarla tekrarlanmalıdır.

- Postpartum profilaksi: Önerilen doz, intravenöz veya intramusküler enjeksiyon yoluyla uygulanan tek doz 300 mikrogramdır (1.500 IU). İntravenöz olarak uygulandığında, yoğun feto-maternal hemorajinin ortadan kaldırılabilmesi kaydıyla minimum 200 mikrogramlık bir doz yeterli olabilir. Rh pozitif (D, D^{zayıf}, D^{kısmi}) bir bebek doğması durumunda, doğumdan sonraki 72 saat içinde mümkün olan en kısa sürede anneye uygulanmalıdır. Eğer 72 saatten daha fazla süre geçmişse, ürün yine de mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır.

Antepartum profilaksi uygulanmış olduğu durumlarda ve hatta antepartum profilaksiden sonra maternal serumda rezidüel aktivite gözlenirse dahi, postpartum doz mutlaka verilmelidir.

Eğer fetal/neonatal anemi veya intrauterin fetal ölüm gibi büyük bir feto-maternal kanamadan (4 mL'den fazla Rh (D) pozitif fetal kan) şüpheleniliyorsa, örn; fetal hemoglobin (HbF) belirlenmesi için Kleihauer-Betke testi veya akış sitometrisi gibi spesifik olarak Rh (D) pozitif kırmızı kan hücrelerini tanımlayan uygun bir yöntem ile kanamanın derecesi belirlenmelidir. Buna göre, ek anti-D dozları (her 0,5 mL fetal kırmızı kan hücresi veya 1 mL Rh (D) pozitif fetal kan için 10 mikrogram (50 IU)) uygulanmalıdır.

Rh (D) negatif hastalarda kırmızı kan hücrelerinin (RBC) uyumsuz transfüzyonları Önerilen doz, transfüze edilen her 2 mL Rh (D) pozitif kan veya 1 mL Rh (D) pozitif kırmızı kan hücresi konsantrati için 20 mikrogram (100 IU) anti-D immüno globülinidir. Uygun doz, kan transfüzyonu konusunda bir uzmanla birlikte belirlenmelidir. Rh (D) pozitif kırmızı kan hücrelerinin kontrol testleri her 48 saatte bir yapılmalıdır ve Rh (D) pozitif kırmızı kan hücrelerinin tamamı dolaşımdan temizleninceye kadar ilave anti-D uygulanmalıdır. 300 mL'den daha fazla Rh (D) pozitif kan veya 150 mL Rh (D) pozitif eritrosit konsantrasi transfüze edildiğinde dahi 3.000 mikrogramlık (15.000 IU) maksimum doz yeterli olacaktır. Olası hemoliz riski sebebiyle, dozun 3.000 mikrogramı (15.000 IU) aşmaması önerilir. Gerekli plazma düzeyine anında ulaşılması açısından intravenöz yolla uygulanması önerilir. Eğer intramusküler yolla uygulama tercih edilirse, büyük hacimli dozlar birkaç günlük zaman diliminde uygulanmalıdır.

Rh (D) izoimmünizasyonunun önlenmesine yönelik doz önerileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Endikasyon	Uygulama Zamanı	Doz
<u>Antepartum profilaksi:</u> Planlanan antepartum profilaksi	Gebeliğin 28 ila 30. haftasında	Tek doz olarak 300 mikrogram (1.500 IU)

Gebelik komplikasyonlarından sonra antepartum profilaksi	Komplikasyondan sonraki 72 saat içerisinde	Tek doz olarak 300 mikrogram (1.500 IU) [†]
Postpartum profilaksi:	Doğumdan sonraki 72 saat içerisinde	Tek doz olarak 300 mikrogram (1.500 IU) [†]
Yoğun fetomaternal hemoraji (> 4 mL)	Komplikasyondan sonraki 72 saat içerisinde	Tek doz olarak 300 mikrogram (1.500 IU) artı: <ul style="list-style-type: none"> her 0,5 mL Rh (D) pozitif fetal kırmızı kan hücreleri için 10 mikrogram (50 IU) veya <ul style="list-style-type: none"> her 1 mL Rh (D) pozitif fetal kan için 10 mikrogram (50 IU)
Uyumsuz transfüzyonlar	Maruz kaldıktan sonraki 72 saat içerisinde	<ul style="list-style-type: none"> her 0,5 mL transfüze edilen Rh (D) pozitif kırmızı kan hücreleri konsantrisi için 10 mikrogram (50 IU) veya <ul style="list-style-type: none"> her 1 mL transfüze edilen Rh (D) pozitif kan için 10 mikrogram (50 IU)

[†] Eğer hasta 15 mL'nin üzerinde Rh (D) pozitif fetal kırmızı kan hücrelerine maruz kalırsa, RHOPHYLAC dozunun artırılması gerekebilir. Bu durumda, yoğun fetomaternal hemorajiye ilişkin dozlamaya kılavuzlarını takip ediniz.

Pediyatrik popülasyon

Uyuşmayan transfüzyonlarda pozolojinin, transfüze edilen Rh (D) pozitif kan veya kırmızı kan hücresi konsantrisi hacmine bağlı olmasından dolayı çocuklarda ve ergenlerde (0-18 yaş) önerilen dozun erişkinlerden farklı olmadığı düşünülmektedir. Ancak uygun doz, kan transfüzyonunda uzman bir hekime danışılarak belirlenmelidir.

Yaşlılarda kullanımı

Uyuşmayan transfüzyonlarda pozolojinin, transfüze edilen Rh (D) pozitif kan veya Rh (d) pozitif kırmızı kan hücresi konsantrasi hacmine bağlı olmasından dolayı yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) önerilen dozun erişkinlerden farklı olmadığı düşünülmektedir. Uygun doz, kan transfüzyonunda uzman bir hekime danışılarak belirlenmelidir.

Uygulama şekli:

Tüm kan ürünlerinde olduğu gibi hastalar, RHOPHYLAC uygulandıktan sonra en az 20 dakika gözlenmelidir.

İntravenöz veya intramüsküler kullanım için, yavaş enjeksiyonla uygulama için.

Eğer yüksek bir hacim (çocuklarda > 2 mL veya yetişkinlerde > 5 mL) verilmesi gerekiyorsa ve intramüsküler yol seçilmiş ise dozların bölünerek farklı yerlerden uygulanması tavsiye edilir.

İntramüsküler uygulamanın kontrendike olması durumunda (kanama bozuklukları) RHOPHYLAC intravenöz yolla uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

Obezite:

Vücut kitle indeksi (BMI) ≥ 30 olan hastalarda intravenöz uygulama tercih edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Bölüm 6'da listelenen RHOPHYLAC yardımcı maddelerine veya etkin maddeye karşı aşırı hassasiyet
- İnsan immünoglobülinlerine karşı aşırı hassasiyet
- Ciddi trombositopeni veya diğer hemostaz bozuklukları olan hastalarda intramüsküler yol ile uygulanması kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Postpartum kullanım durumunda, anti-D immünoglobulin maternal uygulama için tasarlanmıştır. Yenidoğana uygulanmamalıdır.

Ürün Rh (D)-pozitif bireylere veya Rh (D) antijenine karşı daha önce bağışıklanmış hastalarda uygulanmak için tasarlanmamıştır.

Hipersensitivite

Daha önceki uygulamaları tolere etmiş hastalarda dahi anti-D immüoglobuline karşı alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir. Hastalar, aşırı hassasiyet reaksiyonlarının, kurdeşen, genel ürtiker, göğüs darlığı, hırıltı, hipotansiyon ve anafilaksi gibi erken belirtileri konusunda bilgilendirilmelidirler. Gerekli tedavi yöntemi yan etkinin türü ve ciddiyetine bağlıdır.

Şok durumunda şok tedavisinde kullanılan standart tedavi yöntemleri izlenmelidir. Eğer alerjik veya anafilaktik reaksiyonların belirtileri meydana gelirse, ilaç uygulanmasının derhal durdurulması gerekmektedir.

RHOPHYLAC içerisindeki IgA konsantrasyonu, belirlendiği limit olan 5 mikrogram/mL'nin altında bulunmuştur. Yine de ürün az miktarda IgA içerebilir. Anti-D immüoglobulin, IgA eksikliği olan hastaların tedavisinde başarıyla kullanılmış olsa da; IgA eksikliği olan hastalar, IgA antikorları oluşturma potansiyeline sahiptirler ve IgA içeren kan ürünlerinin uygulanması ile anafilaktik reaksiyon geliştirebilirler. Bu nedenle doktor tarafından RHOPHYLAC ile tedavinin yararları ile aşırı hassasiyet reaksiyonları gelişmesi riski değerlendirilmelidir.

Hemolitik reaksiyonlar

Çok büyük anti-D immüoglobulin dozları alan, uyuşmayan transfüzyon verilen hastalar, hemolitik reaksiyon riskinden dolayı klinik olarak ve biyolojik parametreler açısından izlenmelidir.

Obezite

RHOPHYLAC'ın vücut kitle indeksi (BMI) ≥ 30 olan hastalara intramüsküler yolla uygulanması durumunda, etkililiğinin azaldığına dair artan bir risk olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle vücut kitle indeksi (BMI) ≥ 30 olan hastalarda intravenöz uygulama tercih edilmelidir.

Bulaşıcı ajanların güvenliliği hakkında bilgi

İnsan kanından veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların önlenmesine ilişkin alınan standart önlemler; virüslerin inaktivasyonu/uzaklaştırılması için donörlerin seçimi, tek bağışların ve plazma havuzlarının spesifik enfeksiyon marker'ları için elenmesi ve etkili üretim adımlarının eklenmesini içerir. Buna rağmen, insan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünler uygulandığında enfeksiyon ajanlarının bulaşma olasılığı tamamen ortadan kaldırılamaz. Bu ayrıca henüz bilinmeyen ya da sonradan ortaya çıkan virüsler veya diğer patojenler için de geçerlidir.

Alınan önlemler, insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV), hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) gibi zarflı virüslere karşı etkili kabul edilmektedir. Hepatit A (HAV) ve parvovirüs B19 gibi zarfsız virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı etkiye sahip olabilir.

Hepatit A veya parvovirüs B19'un immünoglobulin yoluyla bulaşmadığına dair güven verici klinik deneyim mevcuttur ve antikor içeriğinin de viral güvenlik açısından önemli katkısının olduğu farz edilmektedir.

Hastalar açısından RHOPHYLAC her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için ürünün adı ve seri numarasının kaydedilmesi şiddetle önerilir.

Yardımcı maddeler

RHOPHYLAC her enjektörde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir, yani esasında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı atenüe virüs aşılı

Canlı virüs aşılı (örneğin kızamık, kabakulak, kızamıkçık veya varisella) ile aktif immünizasyon, canlı virüs aşısının etkililiği olumsuz yönde etkilenebileceğinden son anti-D immünoglobulin uygulamasından 3 ay sonrasına kadar ertelenmelidir.

Eğer anti-D immünoglobulinin canlı virüs aşısından sonra 2 ila 4 hafta içerisinde uygulanması gerekirse, bu tür bir aşının etkililiği olumsuz yönde etkilenebilir.

Serolojik testin etkilenmesi

İmmünoglobulin enjeksiyonundan sonra hastanın kanındaki çeşitli antikorların geçici artışı, bazı serolojik testlerde yanıltıcı pozitif sonuçlara neden olabilir.

Antikorların, örneğin A veya B, Rh (C), Rh (D) gibi kırmızı kan hücresi antijenlerine pasif olarak bulaşması, örneğin özellikle antepartum profilaksisi almış annelere sahip Rh(D) pozitif yeni doğanlarda antiglobulin testi (Coombs testi) gibi kırmızı kan hücresi antikorları için yapılan bazı serolojik testleri etkileyebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarda herhangi bir ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda herhangi bir ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

RHOPHYLAC, gebelik esnasında kullanılan bir üründür. Dolayısıyla, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için doğum kontrolü yönünden bir uyarı geçerli değildir.

Gebelik dönemi

Bu ilaç gebelik esnasında kullanım için tasarlanmıştır.

Antepartum RHOPHYLAC 300 mikrogram uygulaması yapılan 432 kadından doğan çocukların hiçbirinde ilaçla ilgili yan etki bildirilmemiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik veya embriyonal/fetal gelişim ve doğum veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

RHOPHYLAC gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Bu ilaç laktasyon esnasında kullanılabilir.

İmmünoglobulinler insan sütüne geçer. Postpartum RHOPHYLAC 300 mikrogram uygulaması yapılan 256 kadından doğan çocuklarda ve RHOPHYLAC 200 mikrogram uygulaması yapılan 139 kadından doğan çocuklarda ilaçla ilgili herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerindeki üreme çalışmaları yapılmamıştır. Ancak, insan anti-D immünoglobulini ile edinilen klinik deneyimler, bu ilacın üreme kapasitesine herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığını öngörmektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RHOPHYLAC'ın, araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Tedavi sırasında gözlenen en ciddi advers reaksiyonlar, hastanın daha önceki uygulamalara hipersensitivite göstermemiş olmasına rağmen nadir durumlarda tansiyonda ciddi düşüşe ve anafilaktik şoka kadar ilerleyebilen hipersensitivite veya alerjik reaksiyonlardır. Anti-D immünoglobulinleri intramüsküler yolla uygulandığında enjeksiyon bölgesinde lokal ağrı ve hassasiyet gözlenebilir.

Advers etkilerin listesi

Aşağıdaki advers etkiler, klinik çalışmalara katılan 592 hastadan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen verilere göre düzenlenmiştir. Aşağıda sunulan özet, MedDRA sistem organ sınıflandırmasına (SOC, Tercih edilen terimler) göre oluşturulmuştur.

Advers etkilerin sıklığı şu sınıflandırmaya göre derecelendirilmektedir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila

<1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Hipersensitivite, anafilaktik şok

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baę ağrısı

Kardiyak hastalıkları

Seyrek: Taşikardi

Vasküler hastalıkları

Seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: Dispne

Gastrointestinal hastalıkları

Seyrek: Bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Deri reaksiyonu, eritem, prurit

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Artralji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Pireksi, kırıklık, titreme

Seyrek: Enjeksiyon bölgesinde şişme, ağrı, eritem, endurasyon, sıcaklık, kaşıntı, döküntü.

Anti-D, primer immün trombositopenisi (ITP) olan Rh (D) pozitif hastalara intravenöz olarak uygulandığında spontan olarak şiddetli intravasküler hemoliz vakaları bildirilmiştir. Ölümle sonuçlanan hemoliz bildirilmiştir. Bu advers olayın kesin sıklığı bilinmemektedir.

Bulaşıcı ajanlar ile ilgili güvenilirlik bilgileri için bölüm 4.4'e bakınız.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Doz aşımının sonuçları bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: immün sera ve immünoglobulinler: Anti-D (Rh) immünoglobulin.
ATC Kodu: J06BB01

Etki mekanizması

RHOPHYLAC insan eritrositlerinin Rh (D) antijenine karşı özel antikorlar (IgG) içerir. Ayrıca örneğin anti-Rh C antikorları gibi diğer Rh antijenlerine karşı antikorlar da içerebilir.

Hamilelik ve özellikle doğum süresince fetal kan hücreleri maternal dolaşıma geçebilir. Kadının Rh (D)-negatif ve fetüsün Rh (D)-pozitif olduğu durumlarda, kadın Rh(D) antijenine bağışıklık kazanabilir ve plasentayı geçerek yenidoğanda hemolitik bozukluklara neden olabilecek anti-Rh (D) antikorları üretebilir.

Rh (D)-pozitif fetal kırmızı kan hücrelerine maruziyetten sonra gereken süre içinde uygun dozda anti-D immünoglobülin uygulanması ile sağlanan pasif bağışıklık, Rh (D) uyumsuzluğu vakalarının % 99'unu önlemektedir.

Anti-D immünoglobülinlerin, Rh (D)-pozitif kırmızı kan hücrelerine karşı gelişen bağışıklığı önleme mekanizması bilinmemektedir. Bu etki, kırmızı kan hücrelerinin immunokompetan bölgelere ulaşmadan dolaşımdan uzaklaştırılması gibi bir mekanizmaya ya da yabancı antijenin algılanması ve uygun bölgelerdeki uygun hücreler tarafından antijenin, antikor varlığında veya yokluğunda sunulması gibi daha karmaşık mekanizmalara bağlı olabilir.

Farmakodinamik etkiler

Rh (D) izoimmünizasyonunun önlenmesi

Rh(D)-negatif sağlıklı erkek gönüllülerde 5 mL Rh(D)-pozitif kırmızı kan hücresi enjeksiyonundan 48 saat sonra hem intramüsküler veya hem de intravenöz yolla RHOPHYLAC 200 mikrogram (1.000 IU) uygulanmasıyla 24 saat içinde Rh(D)-pozitif kırmızı kan hücreleri hemen hemen tamamen uzaklaştırılmıştır. İntravenöz RHOPHYLAC uygulanması Rh (D) pozitif kırmızı kan hücrelerinin kısa süre içinde kaybolmasını sağlarken, intramüsküler uygulamada anti-D IgG'nin öncelikle enjeksiyon bölgesinden absorbe olması gerektiğinden, Rh (D) pozitif kırmızı kan hücrelerinin uzaklaştırılması gecikmektedir. İntravenöz RHOPHYLAC uygulanmasından 2 saat sonra enjekte edilen Rh (D) pozitif kırmızı kan hücrelerinin ortalama %70'i vücuttan temizlenmektedir. İntramüsküler enjeksiyon sonrası, Rh (D) pozitif kırmızı kan hücrelerinin aynı seviyeye 12 saat sonunda ulaştığı ölçülmüştür.

Ayrıca RHOPHYLAC'ın etkililik, güvenilirlik ve farmakokinetiği hamile kadınlarda yapılan üç klinik çalışma ile desteklenmiştir. Bir klinik çalışmada, RHOPHYLAC 200 mikrogram (1.000 IU) 139 protokol gönüllülerine postpartum uygulanmıştır. Diğer iki klinik çalışmada, RHOPHYLAC 300 mikrogram (1.500 IU), 408 protokol gönüllüsüne antepartum ve ayrıca Rh (D) pozitif bir bebek doğumu yapmış olan 256 gönüllüye ise postpartum uygulanmıştır. Bu çalışmada yer alan hastaların hiçbiri Rh(D) antijenine karşı antikor geliştirmemiştir.

RHOPHYLAC 300 ile yapılan klinik çalışmalarda 207 protokol gönüllülerinde intravenöz olarak ve 201 protokol gönüllülerinde intramusküler olarak antepartum RHOPHYLAC 300 dozu verilmiştir. Vakaların %99'undan fazlasında postpartum ve antepartum uygulama yöntemi aynı olmuştur.

RHOPHYLAC'ın 200 mikrogramdan (1.000 IU) daha düşük dozları için klinik çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Rh (D) pozitif kan veya Rh (D) pozitif kırmızı kan hücresi içeren diğer ürünlerin uyuşmayan tranfüzyonundan sonra, pediyatrik gönüllülerde RHOPHYLAC'ın güvenliliği ve etkililiği klinik çalışmalarda belirlenmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

İntravenöz kullanım için insan anti-D immünglobulin biyoyararlanımı tam ve hemendir.

İntramusküler yolla verilen insan anti-D immünglobulin, alıcının dolaşımına yavaşça absorbe olur ve genellikle 2-3 gün sonra maksimuma ulaşır.

Dağılım:

IgG, plazma ve ekstravasküler sıvı arasında hızlı bir şekilde dağılır.

Biyotransformasyon:

Geçerli değildir.

Eliminasyon:

İnsan anti-D immünglobulini yaklaşık 3-4 haftalık bir yarılanma ömrüne sahiptir. Bu yarılanma ömrü hastadan hastaya değişebilir.

IgG ve IgG kompleksleri retiküloendotelial sistem hücrelerinde parçalanır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doğrusallık klinik çalışmalarda incelenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Antikor indüksiyonu ve antikorların etkilenmesinden dolayı anti-D immünoglobulin açısından önemli sınırlı klinik öncesi veri mevcuttur. Tekrarlı doz testleri ve embriyofetal toksisite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir ve gerçekleştirilmeye uygun değildir.

İmmünoglobulinlerin mutajenik etkilerine ilişkin potansiyeli üzerinde çalışma yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

İnsan albumini
Glisin
Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından dolayı bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

2°C – 8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Ürün, dış kartona basılı son kullanma tarihinden (SKT) sonra kullanılmamalıdır.

Işıktan korumak amacıyla şırıngayı dış kartonunda orijinal blisterinde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Enjeksiyon için 2 mL çözelti içeren (1.500 IU anti-D IgG) kullanıma hazır (Tip I) cam enjektör

1 blister ambalaj, 1 adet kullanıma hazır enjektör ve 1 adet enjeksiyon iğnesi içermektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

RHOPHYLAC kullanılmadan önce oda sıcaklığına (25°C) getirilmelidir.

RHOPHYLAC uygulanmadan önce partiküler madde ve renk bozukluğu açısından görsel olarak incelenmelidir.

Bulanık ya da tortulu çözeltileri kullanmayınız.

RHOPHYLAC yalnızca tek kullanımlıktır (bir enjektör – bir hasta).

Kullanılmayan ürün veya artık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ:

CSL Behring Biyoterapi İlaç
Dış Ticaret Anonim Şirketi
Üsküdar / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/142

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.03.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ