

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rhophylac 300 Mikrogramm/2 ml
Injektionslösung in Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze (2 ml Lösung) enthält 300 Mikrogramm (1500 IE) humanes Anti-D Immunglobulin*.

1 ml enthält 150 Mikrogramm (750 IE) humanes Anti-D Immunglobulin.

Das Produkt enthält maximal 30 mg/ml Plasmaproteine vom Menschen; davon entfallen 10 mg/ml auf den Stabilisator Humanalbumin. Mindestens 95% der übrigen Plasmaproteine bestehen aus IgG.

Verteilung der IgG Subklassen (ungefähre Werte):

IgG1 84,1 %

IgG2 7,6 %

IgG3 8,1 %

IgG4 1,0 %

Der Anteil von Immunglobulin A (IgA) beträgt nicht mehr als 5 Mikrogramm/ml.

* Hergestellt aus dem Plasma von menschlichen Spendern.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Spritze, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Rhophylac enthält keine Konservierungsstoffe.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent und farblos oder schwach gelb.

Rhophylac hat eine Osmolalität von mindestens 240 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete*****Prophylaxe der Rh(D) Isoimmunisierung in Rh(D)-negativen Frauen***

• Präpartale Prophylaxe:

- standardmäßige präpartale Prophylaxe

- präpartale Prophylaxe nach Komplikationen in der Schwangerschaft einschließlich:

Spontaner Abort / drohender Abort, Interruptio, Extrauterin gravidität oder Blasenmole, intrauteriner fetaler Tod, transplazentale Hämorrhagie, verursacht durch eine präpartale Hämorrhagie, Amniozentese, Chorionbiopsie, intrauterine Eingriffe, z. B. äußere Kindswendung, invasive Eingriffe, Chordozentese, stumpfes Bauchtrauma oder fetale therapeutische Eingriffe.

• Postpartale Prophylaxe:

- Geburt eines Rh(D) positiven (D, D^{weak}, D^{partial}) Kindes

Es wird von einer Rh(D) inkompatiblen Schwangerschaft ausgegangen, wenn der Fötus / das Neugeborene entweder Rh(D) positiv oder Rh(D) unbekannt ist oder wenn der Vater Rh(D) positiv oder Rh(D) unbekannt ist.

Behandlung von Rh(D)-negativen Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) nach inkompatiblen Transfusionen von Rh(D)-positivem Blut oder anderen Produkten, welche Erythrozyten enthalten, wie z.B. Thrombozytenkonzentrate.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung***Dosierung***

Die Dosierung von Anti-D Immunglobulin sollte nach dem Ausmaß der Exposition mit Rh(D)-positiven Erythrozyten und mit dem Wissen berechnet werden, dass 0,5 ml Rh(D)-positive Erythrozyten oder 1 ml Rh(D)-positives Blut von ungefähr 10 Mikrogramm (50 IE) Anti-D Immunglobulin neutralisiert werden.

Die folgenden Dosierungsempfehlungen basieren auf den mit Rhophylac durchgeführten klinischen Studien. Weitere Informationen zu Studien siehe Abschnitt 5.1. Die Dosierungsempfehlungen und offiziellen Richtlinien zur intramuskulären und intravenösen Anwendung von humanem Anti-D Immunglobulin sollen beachtet werden.

Prophylaxe einer Rh(D) Isoimmunisierung von Rh(D)-negativen Frauen:

• **Präpartale Prophylaxe:**

Entsprechend allgemein gültigen Empfehlungen sollte eine Einzeldosis von 300 Mikrogramm (1.500 IE) durch intravenöse oder intramuskuläre Injektion verabreicht werden.

- Standardmäßige präpartale Prophylaxe:

Eine Einzeldosis von 300 Mikrogramm in der 28. bis 30. Schwangerschaftswoche. Wird der Bedarf an einer präpartalen Prophylaxe erst in der Zeit nach der 30. Schwangerschaftswoche festgestellt, sollte Rhophylac nicht vorenthalten, sondern so schnell wie möglich verabreicht werden.

- Präpartale Prophylaxe nach Komplikationen in der Schwangerschaft:

Eine Einzeldosis von 300 Mikrogramm sollte so schnell wie möglich innerhalb von 72 Stunden verabreicht werden. Wenn mehr als 72 Stunden vergangen sind, sollte das Produkt nicht vorenthalten, sondern so schnell wie möglich verabreicht werden. Eine erneute Prophylaxe ist bei jeder neu auftretenden Komplikation indiziert. Falls erforderlich, kann die Prophylaxe in Intervallen von 6 - 12 Wochen während der Schwangerschaft wiederholt werden.

• Postpartale Prophylaxe:

Entsprechend den allgemein gültigen Empfehlungen sollte eine Einzeldosis von 300 Mikrogramm (1.500 IE) intravenös oder intramuskulär verabreicht werden. Bei intravenöser Verabreichung kann eine Minimaldosis von 200 Mikrogramm ausreichend sein, vorausgesetzt, eine große feto-maternale Hämorrhagie kann ausgeschlossen werden.

Für die postpartale Anwendung sollte der Mutter so rasch wie möglich innerhalb 72 Stunden nach der Geburt eines Rh positiven (D, D^{weak}, D^{partial}) Kindes Rhophylac verabreicht werden. Falls mehr als 72 Stunden vergangen sind, sollte das Produkt nicht vorenthalten, aber so schnell wie möglich verabreicht werden. Die postpartale Dosis muss auch nach erfolgter präpartaler Prophylaxe gegeben werden und auch wenn die Restaktivität der präpartalen Prophylaxe im mütterlichen Serum nachgewiesen werden kann.

Wenn eine feto-maternale Hämorrhagie (Blutungsvolumen > 4 ml Rh(D) positiver fetaler Erythrozyten) z. B. bei fetaler/neonataler Anämie oder intrauterinem fetalem Tod vermutet wird, sollte das jeweilige Ausmaß mit einer geeigneten Methode bestimmt werden (z. B. Kleihauer-Betke Test zur Bestimmung fetaler Erythrozyten oder Durchflusszytometrie zur Bestimmung Rh(D)-positiver Erythrozyten). Gegebenenfalls sollten zusätzliche Dosen von Anti-D Immunglobulin (10 Mikrogramm oder 50 IE) pro 0,5 ml Rh(D) positiven fetalen Erythrozyten oder pro 1 ml Rh(D) positivem fetalem Blut verabreicht werden.

Inkompatible Transfusionen von Erythrozyten bei Rh(D) negativen Patienten:

Die empfohlene Dosis beträgt 20 Mikrogramm (100 IE) Anti-D Immunglobulin pro 2 ml des transfundierten Rh(D)-positiven Blutes oder pro 1 ml des verabreichten Rh(D) positiven Erythrozytenkonzentrats. Die adäquate Dosis sollte nach Rücksprache mit einem Transfusionsspezialisten bestimmt werden. Tests zum Nachweis von Rh(D) positiven Erythrozyten sollten alle 48 Stunden wiederholt werden und Anti-D Immunglobulin sollte so lange verabreicht werden, bis keine Rh(D)-positiven Erythrozyten mehr im Blutkreislauf nachweisbar sind. Eine Gesamtdosis von 3.000 Mikrogramm (15.000 IE) wird auch dann als ausreichend angesehen, wenn mehr als 300 ml Rh(D)-positives Blut oder 150 ml Rh(D) positives Erythrozytenkonzentrat transfundiert wurden. Aufgrund des möglichen Risikos einer Hämolyse wird jedoch empfohlen, die Dosis von 3000 Mikrogramm (15000 IE) nicht zu überschreiten.

Es wird die intravenöse Injektion empfohlen, da dadurch sofort ein adäquater Plasmaspiegel erreicht wird.

Wenn intramuskulär injiziert wird, sollten große Dosen in multiplen Einzeldosen über einen Zeitraum von mehreren Tagen verabreicht werden.

Die Dosisempfehlungen zur Prävention der Rh(D)-Isoimmunisierung sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Indikation	Zeitpunkt der Verabreichung	Dosierung
<u>Präpartale Prophylaxe:</u> Geplante präpartale Prophylaxe	In der 28. bis 30. Schwangerschaftswoche	300 Mikrogramm (1500 IE) als Einzeldosis
<u>Präpartale Prophylaxe nach Komplikationen in der Schwangerschaft</u>	Innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten der Komplikation	300 Mikrogramm (1500 IE) als Einzeldosis [†]
Postpartale Prophylaxe:	Innerhalb von 72 Stunden nach der Geburt	300 Mikrogramm (1500 IE) als Einzeldosis [†]
Große feto-maternale Hämorrhagie (> 4 ml)	Innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten der Komplikation	300 Mikrogramm (1500 IE) als Einzeldosis plus: • 10 Mikrogramm (50 IE) pro 0.5 ml Rh(D) positiver fetaler Erythrozyten oder • 10 Mikrogramm (50 IE) pro 1 ml Rh(D) positives fetales Blut
Inkompatible Transfusionen	Innerhalb von 72 Stunden nach Exposition	• 10 Mikrogramm (50 IE) pro 0.5 ml transfundiertem Rh(D) positivem Erythrozytenkonzentrat oder • 10 Mikrogramm (50 IE) pro 1 ml transfundiertem Rh(D) positivem Blut

[†] Die Rhophylac-Dosis muss gegebenenfalls erhöht werden, wenn der Patient > 15 ml Rh(D)-positiven fetalen Erythrozyten ausgesetzt ist. Befolgen Sie in diesem Fall die Dosisrichtlinien für große feto-maternale Blutungen..

Kinder und Jugendliche

Da die Dosierung im Falle von inkompatiblen Transfusionen vom Volumen des verabreichten Rh(D) positiven Blutes oder Rh(D) positivem Erythrozytenkonzentrats abhängt, ist die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche (0-18 Jahre) nicht anders als die von Erwachsenen. Die adäquate Dosis sollte jedoch in Absprache mit einem Transfusionsspezialisten bestimmt werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Da die Dosierung im Falle von inkompatiblen Transfusionen vom Volumen des verabreichten Rh(D) positiven Blutes oder Rh(D) positivem Erythrozytenkonzentrats abhängt, ist die empfohlene Dosis für ältere Patienten (≥ 65 Jahre) nicht anders als die von Erwachsenen. Die adäquate Dosis sollte jedoch in Absprache mit einem Transfusionsspezialisten bestimmt werden.

Art der Anwendung

Patienten sollten, wie bei allen Blutprodukten, für mindestens 20 Minuten nach der Gabe von Rhophylac beobachtet werden.

Rhophylac kann entweder durch langsame intravenöse oder intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Im Fall von Gerinnungsstörungen oder kontraindizierter intramuskulärer Verabreichung sollte Rhophylac intravenös injiziert werden. Wenn große Volumina (> 2 ml für Kinder oder > 5 ml für Erwachsene) benötigt und intramuskulär verabreicht werden sollen, ist es ratsam die Anwendung auf verschiedene Körperstellen zu verteilen.

Übergewicht

Für Patienten mit einem Body Mass Index (BMI) ≥ 30 sollte die intravenöse Verabreichung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Rhophylac.

Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline vom Menschen.

Die intramuskuläre Injektion ist bei schwerer Thrombozytopenie oder anderen Störungen des Gerinnungssystems kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Fall der postpartalen Prophylaxe wird das Anti-D Immunglobulin der Mutter verabreicht. Es soll nicht dem Neugeborenen verabreicht werden.

Das Produkt ist weder für die Anwendung bei Rh(D)-positiven Personen vorgesehen noch bei Frauen, die bereits gegen Rh(D) Antigen immunisiert/sensibilisiert wurden.

Überempfindlichkeit

Allergische Reaktionen auf Anti-D Immunglobulin können auch bei Patienten auftreten, die vorherige Gaben gut vertragen haben. Patienten sollten über die ersten Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Engegefühl im Brustkorb, pfeifender Atem, Blutdruckabfall und Anaphylaxie informiert werden. Die Behandlung hängt von der Art und Schwere der unerwünschten Reaktion ab. Im Falle eines Schocks sind die aktuellen medizinischen Standardmaßnahmen anzuwenden. Wenn Zeichen einer allergischen oder anaphylaktischen Reaktion auftreten, ist die Anwendung sofort zu beenden.

Die Konzentration von IgA in Rhophylac liegt unterhalb der Nachweisgrenze von 5 Mikrogramm/ml. Das Produkt kann trotzdem Spuren von IgA enthalten. Obwohl Anti-D Immunglobuline erfolgreich bei Patienten mit IgA Antikörpermangel eingesetzt wurden, können bei IgA-defizienten Patienten anaphylaktische Reaktionen nach Verabreichung von Blutkomponenten, die IgA enthalten, auftreten. Der Arzt muss deswegen die Vorteile der Behandlung mit Rhophylac gegen die möglichen Risiken von Überempfindlichkeitsreaktionen abwägen.

Hämolytische Reaktionen

Patienten, die nach Fehltransfusion mit großen Dosen Anti-D Immunglobulin behandelt wurden, sollen wegen des Risikos einer hämolytischen Reaktion auf klinische Anzeichen und biologische Parameter hin überwacht werden.

Übergewicht

Es gab Berichte von einem erhöhten Risiko von mangelnder Wirksamkeit bei Patienten mit einem Body Mass Index (BMI) ≥ 30 bei der intramuskulären Verabreichung von Rhophylac. Daher sollte bei Patienten mit einem BMI ≥ 30 die intravenöse Verabreichung in Erwägung gezogen werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Spritze (2 ml), d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Virussicherheit

Standardmethoden zur Vermeidung von Infektionskrankheiten, die im Rahmen der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln auftreten können, umfassen die Auswahl der Spender, die Prüfung jeder einzelnen Spende und jedes Plasmapools auf spezifische Marker für Infektionen, sowie die Einbeziehung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren. Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren wie z. B. das humane Immundefizienzvirus (HIV), das Hepatitis B-Virus (HBV) und das Hepatitis C-Virus (HCV).

Für andere nicht-umhüllte Viren, wie z. B. das Hepatitis A-Virus (HAV) oder Parvovirus B19, können die getroffenen Maßnahmen von eingeschränktem Wert sein.

Aufgrund von klinischen Erfahrungen kann davon ausgegangen werden, dass bei der Verabreichung von Immunglobulinen keine Übertragung von Hepatitis A oder Parvovirus B19 erfolgt. Außerdem kann der Antikörpergehalt einen wichtigen Beitrag zur Virussicherheit liefern.

Es wird auf die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz hingewiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Abgeschwächte Virus-Lebend-Impfstoffe**

Aktive Immunisierungen mit Virus-Lebend-Impfstoffen (wie zum Beispiel gegen Masern, Mumps, Röteln oder Windpocken) sollten bis 3 Monate nach der letzten Gabe von Anti-D Immunglobulin verschoben werden, da die Wirksamkeit der Impfung mit Lebend-Impfstoffen beeinträchtigt werden kann.

Wird Anti-D Immunglobulin innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach der Impfung mit einem Virus-Lebend-Impfstoff verabreicht, kann dadurch die Wirksamkeit der Impfung beeinträchtigt werden.

Auswirkung auf serologische Untersuchungen

Nach der Injektion von Immunglobulinen kann es durch einen vorübergehenden Anstieg der verschiedenen, passiv übertragenen Antikörper in das Blut des Patienten zu irreführenden positiven Testergebnissen bei serologischen Untersuchungen kommen.

Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene, z.B. Blutgruppe A, oder B, Rh(C), Rh(D) kann einige serologische Tests auf Erythrozyten-Antikörper z.B. den Antiglobulin-Test (Coombs-Test) besonders bei Rh(D) positiven Neugeborenen, deren Mütter eine präpartale Prophylaxe erhalten haben, verfälschen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es wurden keine Tierstudien zu Fertilität mit Rhophylac durchgeführt. Klinische Erfahrungen mit humanem Anti-D Immunglobulin zeigen jedoch, dass keine schädliche Wirkung auf die Fertilität zu erwarten ist.

Schwangerschaft

Dieses Arzneimittel wird bestimmungsgemäß während der Schwangerschaft eingesetzt.

Bei 432 Frauen, denen 300 Mikrogramm Rhophylac präpartal verabreicht wurde, konnten nach der Geburt bei den Neugeborenen keine unerwünschten Wirkungen beobachtet werden, die auf die Verabreichung des Produktes zurückzuführen waren.

Stillzeit

Dieses Arzneimittel kann während der Stillzeit eingesetzt werden.

Immunglobuline treten in die Muttermilch über. Bei 256 Frauen, denen 300 Mikrogramm Rhophylac postpartal verabreicht wurde und bei 139 Frauen, denen 200 Mikrogramm Rhophylac postpartal verabreicht wurde, konnten nach der Geburt bei den Neugeborenen keine unerwünschten Wirkungen beobachtet werden, die auf die Verabreichung des Produktes zurückzuführen waren.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rhophylac hat keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die während der Behandlung beobachtet wurden, waren Überempfindlichkeits- oder allergische Reaktionen, die in seltenen Fällen zu einem plötzlichen Blutdruckabfall und anaphylaktischen Schock führen können, auch wenn die Patienten bei vorhergehenden Applikationen keine Überempfindlichkeit gezeigt haben. Wenn Anti-D Immunglobuline intramuskulär verabreicht werden, können an der Injektionsstelle lokale Schmerzen und Druckempfindlichkeit auftreten.

Tabellarische Aufstellung von Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden aus klinischen Studien mit 592 Patienten berichtet und beruhen auf Analysen von Postmarketing Daten. Die untenstehende Übersichtstabelle ist nach MedDRA Systemorganklassen klassifiziert (SOC und Preferred Term Level (PT)). Die folgenden Standard-Kategorien von Häufigkeit werden verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ und $<1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ und $<1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ und $<1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse (SOC, MedDRA)	Nebenwirkung (MedDRA PT)	Häufigkeit der Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktion, anaphylaktischer Schock	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Tachykardie	Selten
Gefäßerkrankungen	Blutdruckabfall	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Dyspnoe	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit, Erbrechen	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautreaktion, Erythem, Pruritus	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenkrankungen	Arthralgie	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie, Unwohlsein, Schüttelfrost	Gelegentlich
	An der Injektionsstelle: Schwellung, Schmerz, Erythem, Verhärtung, Wärme, Pruritus, Hautausschlag	Selten

Es gab spontan gemeldete Fälle von schwerwiegender intravaskulärer Hämolyse nach intravenöser Applikation von Anti-D bei Rh(D) positiven Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP). Es wurden Fälle von Hämolyse mit Todesfolge gemeldet. Die exakte Häufigkeit dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt.

Informationen zur Virussicherheit siehe Kapitel 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Telefon: +49 6103 770, Telefax: +49 6103 77 1234, Webseite: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zu Überdosierung vor. Folgen einer Überdosierung sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsere und Immunglobuline: Anti-D (Rh) Immunglobulin, ATC Code: J06B B01.

Wirkprinzip

Rhophylac enthält spezifische Antikörper (IgG) gegen das Rh(D) Antigen menschlicher Erythrozyten. Es kann auch Antikörper gegen andere Rh Antigene, z. B. anti-Rh(C) Antikörper enthalten.

Während der Schwangerschaft und speziell bei der Geburt können fetale Erythrozyten in den mütterlichen Blutkreislauf gelangen. Wenn die Mutter Rh(D)-negativ ist und der Fetus Rh(D)-positiv, kann die Mutter durch das Rh(D) Antigen immunisiert werden und Anti-Rh(D) Antikörper produzieren, welche die Plazenta passieren und zu einem Morbus haemolyticus neonatorum führen können. Passive Immunisierung mit spezifischen IgG Antikörpern gegen das Rh(D) Antigen kann in > 99% der Fälle verhindern, dass die Rh(D)-negative Mutter aktiv immunisiert wird. Voraussetzung ist allerdings, dass eine ausreichende Dosis früh genug nach Exposition mit fetalen Rh(D)-positiven Erythrozyten verabreicht wird.

Der Wirkungsmechanismus, wodurch das Anti-D Immunglobulin die Immunisierung durch Rh(D) positive Erythrozyten unterdrückt, ist nicht bekannt. Die Unterdrückung könnte mit der Elimination der Erythrozyten aus dem Blutkreislauf zusammenhängen, bevor diese immunkompetente Orte erreichen. Sie könnte aber auch auf komplexeren Mechanismen beruhen, welche die Erkennung von fremdem Antigen und die Antigen-Präsentation von geeigneten Zellen an geeigneten Orten in An- oder Abwesenheit von Antikörpern betreffen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Prävention der Rh(D) Isoimmunisierung

Sowohl die intravenöse als auch die intramuskuläre Verabreichung von 200 Mikrogramm (1.000 IE) Rhophylac 48 Stunden nach der Injektion von 5 ml Rh(D)-positiven Erythrozyten führte innerhalb von 24 Stunden zu einer beinahe vollständigen Entfernung von Rh(D)-positiven Erythrozyten aus dem Blutkreislauf von männlichen Rh(D)-negativen Probanden. Verglichen zur intravenösen Verabreichung, ist die Elimination der Rh(D) positiven Erythrozyten bei der intramuskulären Verabreichung verzögert, da das Anti-D Immunglobulin vom Injektionsort zuerst absorbiert werden muss. Durchschnittlich sind 70% der injizierten Rh(D) positiven Erythrozyten 2 Stunden nach intravenöser Verabreichung von Rhophylac entfernt. Nach intramuskulärer Verabreichung wird ein ähnliches Ausmaß der Eliminierung nach 12 Stunden gemessen.

Darüber hinaus wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Rhophylac durch drei klinische Studien belegt. In einer Studie wurden gemäß Studienplan 139 Patientinnen Rhophylac 200 Mikrogramm (1.000 IE) postpartal verabreicht. In den anderen beiden klinischen Studien wurde Rhophylac 300 Mikrogramm (1.500 IE) gemäß Studienplan 408 Patientinnen präpartal verabreicht. Von den 408 Patientinnen wurde 256 Patientinnen, die Rh(D) positive Kinder bekamen, Rhophylac 300 Mikrogramm (1.500 IE) postpartal verabreicht. Keine im Rahmen dieser Studien untersuchte schwangere Frau entwickelte Antikörper gegen das Rh(D) Antigen.

In den klinischen Studien mit Rhophylac 300, bekamen 207 Patientinnen präpartal die Dosis von Rhophylac 300 intravenös und 201 Patientinnen intramuskulär verabreicht. In mehr als 99% der Fälle war die Art der postpartalen und präpartalen Anwendung dieselbe.

Klinische Studien mit Rhophylac-Dosen von weniger als 200 Mikrogramm (1.000 IE) wurden nicht durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rhophylac wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen nach inkompatiblen Transfusionen von Rh(D)-positivem Blut oder anderen Rh(D) positiven Produkten, welche Erythrozyten enthalten, in klinischen Studien untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Die Bioverfügbarkeit von Anti-D Immunglobulin vom Menschen erfolgt bei intravenöser Anwendung komplett und unmittelbar. IgG wird schnell zwischen Plasma und extravaskulärer Flüssigkeit verteilt.

Anti-D Immunglobulin vom Menschen wird bei intramuskulärer Anwendung langsam in den Blutkreislauf des Empfängers absorbiert und erreicht die höchste Konzentration nach einer Verzögerung von 2 bis 3 Tagen.

Elimination

Anti-D Immunglobulin hat eine Halbwertszeit von 3 bis 4 Wochen. Diese Halbwertszeit kann individuell von Patient zu Patient variieren.

IgG und IgG-Komplexe werden in den Zellen des retikuloendothelialen Systems abgebaut.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Durch die Bildung von Antikörpern und deren Interferenz, gibt es für Anti-D Immunglobulin nur wenige relevante präklinische Daten.

Toxizitätstests mit wiederholten Dosen und embryo-fetale Studien können nicht durchgeführt werden.

Mögliche mutagene Wirkungen von Immunglobulinen wurden nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Humanes Albumin

Glycin

Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (+2 °C bis +8 °C).

Nicht einfrieren!

Das Produkt darf nur bis zu dem auf dem Umkarton mit „Verw. bis:“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Fertigspritzen im versiegelten Blister in der geschlossenen Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml Lösung in einer Fertigspritze (Glas Typ I). Eine Blisterpackung enthält eine Fertigspritze und eine Injektionsnadel. Einzelpackung oder Mehrfachpackung bestehend aus 5 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Rhophylac sollte vor der Anwendung auf Raumtemperatur (25 °C) gebracht werden.

Rhophylac sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden.

Lösungen, welche trüb sind oder Ablagerungen zeigen, sollen nicht verwendet werden.

Rhophylac ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt (eine Spritze – ein Patient).

Nicht verwendetes Produkt oder überflüssiges Material soll den lokalen Anforderungen entsprechend entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Einfuhr, Umpackung und Vertrieb:

kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr. PEI.H.11931.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

23.06.2017

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2019

11. HERKUNFTSLÄNDER DES BLUTPLASMAS

Belgien, Deutschland, Luxemburg, Österreich, Polen, Schweiz, Ungarn, USA

12. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig