

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rhophylac 300 micrograme/2 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține imunoglobulină\* umană anti-D 300 micrograme (1500 UI).  
Un mililitru conține imunoglobulină umană anti-D 150 micrograme (750 UI).

Medicamentul conține proteine plasmaticice umane maximum 30 mg/ml, dintre care albumină umană 10 mg/ml, utilizată ca stabilizator. Cel puțin 95% dintre celelalte proteine plasmaticice sunt reprezentate de IgG.

Distribuția subclaselor IgG (valori aproximative):

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

Conținutul în imunoglobulina A (IgA) nu este mai mare de 5 micrograme/ml.

Excipient cu efect cunoscut:

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per seringă, adică în esență "fără sodiu".

Rhophylac nu conține conservanți.

Pentru lista completă a excipienților, vezi punctul 6.1.

\*Produs din plasmă donatorilor umani.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluția este limpede sau ușor opalescentă și incoloră sau galben pal.

Rhophylac are o osmolalitate de cel puțin 240 mosmol/kg.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia izoimunizării Rh(D) la femeile cu antigen Rh(D) negativ

- Profilaxie antepartum
  - Profilaxie antepartum planificată
  - Profilaxie antepartum, după complicații ale sarcinii ce includ:

Avort/iminență de avort, sarcină ectopică sau molă hidatiformă, moarte fetală intrauterină, hemoragie transplacentară determinată de hemoragia antepartum, amniocenteză, biopsie corionică, proceduri de manipulare obstetrică, de exemplu versie externă, intervenții invazive, cordocenteză, traumă abdominală prin lovire sau intervenție terapeutică fetală.

- Profilaxie postpartum
  - Nașterea unui copil cu antigen Rh(D) pozitiv (D, D<sup>slab</sup>, D<sup>parțial</sup>)

O sarcină incompatibilă de Rh(D) este presupusă dacă fătul/bebelușul este Rh(D) pozitiv sau Rh(D) necunoscut sau dacă tatăl este Rh(D) pozitiv sau Rh(D) necunoscut.

Tratamentul adulților, copiilor și adolescenților (0-18 ani) cu antigen Rh(D) negativ după transfuzii de sânge incompatibil Rh(D) pozitiv sau după administrarea altor medicamente care conțin eritrocite, de exemplu concentrat trombocitar

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Doza de imunoglobulină anti-D trebuie determinată în funcție de nivelul de expunere la eritrocitele cu antigen Rh(D) pozitiv, luându-se în considerare faptul că 0,5 ml de eritrocite compacte cu antigen Rh(D) pozitiv sau 1 ml de sânge Rh (D) pozitiv este neutralizat de aproximativ 10 micrograme (50 UI) imunoglobulină anti-D.

Următoarele doze sunt recomandate pe baza studiilor clinice efectuate cu Rhophylac. Pentru detalii specifice, vezi punctul 5.1.

Trebuie luate în considerare și dozele și schemele de administrare intramusculară și intravenoasă de imunoglobulină umană anti-D, date de alte recomandări oficiale.

Profilaxia izoimunizării Rh(D) la femeile cu antigen Rh(D) negativ

- *Profilaxie antepartum:* se recomandă o doză unică de 300 micrograme (1500 UI), administrată prin injecție intramusculară sau intravenoasă.
  - Profilaxie antepartum planificată:  
O doză unică de 300 micrograme, la 28 – 30 de săptămâni de sarcină. Dacă este identificată necesitatea pentru profilaxia antepartum în perioada de peste 30 de săptămâni de sarcină, Rhophylac nu ar trebui abținut de la administrare, dar trebuie administrat cât mai curând posibil.
  - Profilaxie antepartum, după complicații ale sarcinii:  
Trebuie administrată o doză unică de 300 micrograme, cât mai repede posibil, în primele 72 de ore. Dacă au trecut mai mult de 72 de ore, nu se recomandă abținerea de la administrare, dar aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă este necesar doza poate fi repetată la interval de 6 - 12 săptămâni pe toată perioada sarcinii.
- *Profilaxie postpartum:* Se recomandă o doză unică de 300 micrograme (1500 UI), administrată prin injecție intramusculară sau intravenoasă. Pentru administrarea intravenoasă, o doză minimă de 200 micrograme poate fi, suficientă, cu condiția excluderii hemoragiei feto-maternă severe

În cazul utilizării postpartum, medicamentul trebuie administrat mamei cât mai repede posibil, în primele 72 de ore de la nașterea unui copil cu antigen Rh pozitiv (D, D<sup>slab</sup>, D<sup>parțial</sup>). Dacă au trecut mai mult de 72 de ore, nu se recomandă abținerea de la administrare, dar aceasta trebuie efectuată cât mai curând posibil.

Doza administrată postpartum trebuie utilizată chiar dacă a fost efectuată profilaxia antepartum și chiar dacă poate fi demonstrată o activitate reziduală a profilaxiei antepartum în serul mamei.

Dacă este suspectată o hemoragie feto-maternă importantă cantitativ ( volumul hemoragiei > 4 ml decât sângele fetal Rh(D) pozitiv, de exemplu în cazul anemiei fetale/neonatale sau a morții fetale intrauterine, magnitudinea acesteia trebuie evaluată printr-o metodă adecvată, de exemplu testul Kleihauer-Betke de extracție acidă pentru a detecta hemoglobina fetală (HbF) sau citometria în flux care identifică în mod specific celulele cu antigen Rh(D) pozitiv ale eritrocitelor din sânge. Trebuie administrate doze suplimentare corespunzătoare de imunoglobulină anti-D (10 micrograme 50 UI) per 0,5 ml de eritrocite fetale Rh(D) pozitiv sau per 1 ml sânge fetal Rh(D) pozitiv).

Transfuzii eritrocitare incompatibile la pacienți cu antigen Rh(D) negativ.

Doza recomandată este de 20 micrograme (100 UI) de imunoglobulină anti-D per 2 ml de sânge cu antigen Rh(D) pozitiv transfuzat sau 1 ml de concentrat eritrocitar Rh(D) pozitiv. Doza adecvată trebuie determinată în urma consultului specialistului în transfuzii de sânge. Sunt necesare teste de control pentru eritrocitele cu antigen Rh(D) pozitiv la interval de 48 de ore și administrări suplimentare de imunoglobulină anti-D, până la eliminarea din circulația sanguină a tuturor eritrocitelor cu antigen Rh(D) pozitiv. Doza maximă de 3000 micrograme (15000 UI) este suficientă chiar dacă a fost transfuzat mai mult de 300 ml de sânge cu antigen Rh(D) pozitiv sau 150 ml de concentrat de eritrocitar Rh(D) pozitiv. Cu toate acestea, datorită riscului de hemoliză, se recomandă să nu se depășească doza de 3000 micrograme (15000 UI).

Se recomandă utilizarea intravenoasă, care realizează imediat concentrațiile plasmatice țintă.

Dacă se va administra intramuscular, volumul mare trebuie administrat pe o perioadă de câteva zile.

Dozele recomandate pentru profilaxia izoimunizării Rh(D) sunt rezumate în tabelul următor:

Indicație	Timul când se face administrarea	Doză
Profilaxie antepartum: Profilaxie antepartum planificată	La 28 – 30 de săptămâni de sarcină.	O doză unică de 300 micrograme (1500 UI)
Profilaxie antepartum, după complicații ale sarcinii	În primele 72 de ore de la apariția complicațiilor	O doză unică de 300 micrograme (1500 UI) <sup>‡</sup>
Profilaxie postpartum	În primele 72 de ore de la naștere	O doză unică de 300 micrograme (1500 UI) <sup>‡</sup>
Hemoragie feto-maternală severă (> 4 ml)	În primele 72 de ore de la apariția complicațiilor	O doză unică de 300 micrograme (1500 UI) <i>plus:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 micrograme (50 UI) per 0,5 ml eritrocite fetale Rh(D) pozitiv sau</li> <li>• 10 micrograme (50 UI) per 1 mg sânge fetal Rh(D) pozitiv</li> </ul>
Tranfuzii incompatibile	În primele 72 de ore de la expunere	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 micrograme (50 UI) per 0,5 ml concentrat eritrocitar Rh(D) pozitiv transfuzat sau</li> <li>• 10 micrograme (50 UI) per 1 mg sânge Rh(D) pozitiv transfuzat</li> </ul>

<sup>‡</sup> Este posibil ca doza de Rhophylac să fie crescută dacă pacienții sunt expuși la > 15 ml de eritrocite fetale Rh(D) pozitiv. În acest caz, urmați instrucțiunile de dozare pentru o hemoragie feto-maternală severă.

Așa cum doza în cazul unei transfuzii incompatibile depinde de volumul de sânge cu antigen Rh(D) pozitiv sau de concentratul eritrocitar transfuzat, doza recomandată la copii și adolescenți (0-18 ani) nu este considerată a fi diferită de cea pentru adulți. Totuși, doza adecvată trebuie determinată prin consultarea unui specialist în transfuzii de sânge.

#### *Utilizarea la vârstnici*

Deoarece posologia în cazul transfuziei incompatibile depinde de volumul de sânge cu antigen Rh(D) pozitiv sau de concentratul eritrocitar Rh(D) pozitiv transfuzat, doza recomandată la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  de ani) nu este considerată a fi diferită de cea pentru adulți. Totuși, doza adecvată trebuie determinată prin consultarea unui specialist în transfuzii de sânge.

### **Mod de administrare**

Ca și în cazul tuturor produselor din sânge, pacienții trebuie ținuți sub observație timp de cel puțin 20 de minute după administrarea de Rhophylac.

Pentru utilizare intravenoasă sau intramusculară, a se administra prin injecție lentă.

Dacă este necesar un volum mare ( $>2$  ml la copii sau  $>5$  ml la adulți) și este aleasă administrarea intramusculară, se recomandă administrarea în doze fracționate și în regiuni diferite ale corpului. Dacă administrarea intramusculară este contraindicată (tulburări de sângerare), Rhophylac trebuie administrat intravenos.

#### *Obezitate*

La pacienții cu un indice de masă corporală (IMC)  $\geq 30$  trebuie luată în considerare administrarea intravenoasă (vezi punctul 4.4)

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții din Rhophylac, enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la imunoglobuline umane.

Administrarea intramusculară este contraindicată la persoanele cu trombocitopenie severă sau alte tulburări ale hemostazei.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

În cazul utilizării postpartum, imunoglobulina umană anti-D este indicată pentru administrarea la mamă. Nu trebuie administrată nou-născutului.

Medicamentul nu este indicat pentru utilizarea la persoanele cu antigen Rh(D) pozitiv și nici la persoanele deja imunizate împotriva antigenului Rh(D).

#### Hipersensibilitate

Reacțiile alergice la imunoglobulină anti-D pot apărea chiar și la pacienții care au tolerat administrările anterioare. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, inclusiv urticarie, urticarie generalizată, senzație de apăsare în piept, respirație șuierătoare, hipotensiune arterială și anafilaxie. Tratamentul necesar depinde de natura și severitatea reacției adverse. În caz de șoc anafilactic, trebuie respectate standardele medicale curente pentru tratamentul șocului. Dacă apar simptome de reacții alergice sau de tip anafilactic, este necesară întreruperea imediată a administrării.

Concentrația de IgA în Rhophylac s-a dovedit a fi sub limita de detecție a 5 micrograme/ml. Cu toate acestea, produsul poate conține urmede IgA. Deși imunoglobulina anti-D a fost utilizată cu succes pentru a trata anumiți pacienți cu deficit de IgA, aceste persoane pot dezvolta anticorpi anti IgA și, ulterior, după administrarea de produse din sânge care conțin IgA pot prezenta reacții anafilactice. Ca

urmare, medicul trebuie să evalueze importanța beneficiului tratamentului cu Rhophylac comparativ cu riscul potențial de reacții de hipersensibilitate.

#### Reacții hemolitice

Pacienții la care s-au efectuat transfuzii incompatibile, cărora li s-au administrat doze foarte mari de imunoglobulină anti-D, trebuie monitorizați clinic și biologic din cauza riscului de reacție hemolitică.

#### Obezitate

Există raportări referitoare la administrarea intramusculară de Rhophylac la pacienții cu un indice de masă corporală (IMC)  $\geq 30$  a fost asociată cu un risc crescut de lipsă a efectului. De aceea, la pacienții cu un IMC  $\geq 30$  administrarea intravenoasă trebuie luată în considerare.

Rhophylac conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per seringă, adică în esență "fără sodiu".

#### Informații de siguranță în ceea ce privește microorganismele transmisibile

Măsurile standard de prevenire a infecțiilor rezultate ca urmare a utilizării de medicamente derivate din sânge sau plasmă umană includ selecția donatorilor, screening-ul donațiilor individuale și al băncilor de plasmă pentru markeri specifici de infecție și includerea în procesul de fabricație a unor etape eficace pentru inactivarea/îndepărtarea virusurilor. În ciuda acestor măsuri, atunci când sunt administrate medicamente preparate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea transmiterii de microorganisme cu potențial infecțios nu poate fi exclusă complet. Acest lucru este valabil și în cazul virusurilor necunoscute sau nou apărute și altor microorganisme patogene.

Măsurile luate sunt considerate eficace pentru virusurile încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC).

Aceste măsuri pot avea o valoare limitată împotriva virusurilor neîncapsulate, cum sunt virusul hepatitei A (VHA) și parvovirusul B19.

Există o experiență clinică care asigură lipsa transmiterii hepatitei A sau a parvovirusului B19 prin intermediul imunoglobulinelor și se presupune că o contribuție importantă la siguranța virală este reprezentată de conținutul în anticorpi.

Este recomandat cu fermitate faptul ca, la fiecare administrare de Rhophylac unui pacient, să se înregistreze numele și lotul medicamentului, pentru menține o legătură între pacient și lotul medicamentului.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Vaccinuri cu virusuri vii atenuate

Imunizarea activă cu vaccinuri cu virusuri vii (de exemplu virusurile varicelo-zosterian, urlian sau rubeolic) trebuie amânată cu 3 luni după ultima administrare de imunoglobulină anti-D, întrucât eficacitatea unui astfel de vaccin poate fi influențată.

Dacă imunoglobulina anti-D trebuie administrată în primele 2–4 săptămâni de la utilizarea unui vaccin cu virus viu, eficacitatea vaccinului poate fi influențată.

#### Interferența cu testele serologice

După administrarea de imunoglobuline, creșterea tranzitorie a titrurilor diferiților anticorpi transferați în sângele pacientului poate duce la rezultate fals-pozitive ale testelor serologice.

Transmiterea pasivă de anticorpi împotriva antigenelor eritrocitare, de exemplu antigenele de grup sanguin A sau B, Rh(C), Rh(D), poate interfera cu unele teste serologice pentru anticorpii eritrocitari, de exemplu testul la antioglobulină (Coombs), mai ales la nou născuții cu antigen Rh (D) pozitiv ale căror mame au efectuat profilaxie antepartum.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii de fertilitate la animale cu medicamentul Rhophylac. Cu toate acestea, experiența clinică cu imunoglobulină umană anti-D sugerează că nu sunt de așteptat efecte nocive asupra fertilității.

### Sarcina

Acest medicament este indicat pentru utilizarea în timpul sarcinii.

Nu au fost raportate reacții adverse legate de medicamentul utilizat în studiu la copii a 432 de femei cărora li s-a administrat antepartum doza de Rhophylac 300 micrograme.

### Alăptarea

Acest medicament poate fi utilizat în timpul alăptării.

Imunoglobulinele sunt excretate în laptele matern. Nu au fost raportate reacții adverse legate de medicamentul utilizat în studiu la copii a 256 femei cărora li s-a administrat postpartum doza de Rhophylac 300 micrograme sau la copii a 139 femei cărora li s-a administrat postpartum doza de Rhophylac 200 micrograme.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Rhophylac nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Sumarul profilului de siguranță

Cele mai severe reacții adverse observate în timpul tratamentului sunt hipersensibilitatea sau reacțiile alergice care pot progresa, în cazuri rare, până la scăderea bruscă a presiunii sanguine și șoc anafilactic chiar când pacientul nu a prezentat hipersensibilitate la o administrare precedentă. Atunci când imunoglobulinele anti-D sunt administrate pe cale intramusculară, pot fi observate dureri locale și sensibilitate la locul injectării.

### Lista tabulară a reacțiilor adverse:

Următoarele reacții adverse au fost raportate la 592 de pacienți incluși în studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață. Tabelul rezumativ prezentat mai jos este conform clasificării MedDRA pe clase de aparate, sisteme și organe (CSO și termenul preferat). Frecvența a fost evaluată utilizând următoarele criterii: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ).

Clasa de aparate, sisteme și organe (CSO, MedDRA)	Reacție adversă (termenul preferat MedDRA, TP)	Frecvența RA
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate, șoc anafilactic	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Tahicardie	Rare
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Rare

<b>Clasa de aparate, sisteme și organe (CSO, MedDRA)</b>	<b>Reacție adversă (termenul preferat MedDRA, TP)</b>	<b>Frecvența RA</b>
Tulburări gastro-intestinale	Greață, vărsături	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Reacții cutanate, eritem, prurit	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie, stare generală de rău, frison	Mai puțin frecvente
	La locul injectării: tumefacție, durere, eritem, indurație, căldură, prurit, erupție	Rare

Au existat reacții spontane de hemoliză intravasculară severă atunci când imunoglobulina anti-D a fost administrată intravenos la pacienții cu antigen Rh(D) pozitiv cu trombocitopenie imună primară (TIP). A fost raportată hemoliză cu evoluție spre deces. Frecvența exactă a acestor reacții adverse nu este cunoscută.

Pentru informații de siguranță cu privire la microorganismele transmisibile, vezi punctul 4.4.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Nu sunt disponibile date de supradozaj. Nu se cunosc consecințele unui supradozaj.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: seruri imune și imunoglobuline, imunoglobulină anti-D (Rh), codul ATC: J06BB01.

#### **Mecanism de acțiune**

Rhophylac conține anticorpi specifici (IgG) ai antigenului Rh(D) de pe suprafața eritrocitelor umane. Mai poate conține și anticorpi ai altor antigene Rh, de exemplu anticorpi anti-Rh C.

În timpul sarcinii, și mai ales la momentul nașterii, eritrocitele fetale pot intra în circulația sanguină maternă. În cazul în care femeia are antigen Rh(D) negativ și fătul are antigen Rh(D) pozitiv, femeia poate deveni imunizată la antigenul Rh(D) și produce anticorpi anti -Rh(D) care traversează placenta

și pot produce fătului boală hemolitică. Imunizarea pasivă cu imunoglobulină anti-D împiedică imunizarea Rh(D) în peste 99% din cazuri, dacă se administrează o doză suficientă și într-un interval de timp cât mai scurt de la expunerea la eritrocitele fetale cu antigen Rh(D) pozitiv.

Mecanismul prin care imunoglobulina anti-D suprimă imunizarea la eritrocitele cu antigen Rh(D) pozitiv nu este cunoscut. Supresia poate fi legată de eliminarea din circulație a eritrocitelor, înainte ca ele să ajungă la situsurile imunocompetente sau poate fi datorată unor mecanisme mai complexe, care implică recunoașterea antigenelor străine și prezentarea antigenelor celulare adecvate la nivelul situsurilor corespunzătoare, în prezența sau absența anticorpilor.

### **Efecte farmacodinamice**

Prevenirea izoimunizării Rh(D)

La voluntarii bărbați sănătoși cu antigen Rh(D) negativ, atât administrarea intravenoasă cât și administrarea intramusculară a dozei de Rhophylac 200 micrograme (1000 IU) la 48 de ore după injectarea a 5 ml de eritrocite cu antigen Rh(D) pozitiv a dus la un clearance aproape complet al eritrocitelor cu antigen Rh(D) pozitiv în 24 de ore. În timp ce administrarea intravenoasă a Rhophylac a determinat o inițiere instantanee a eliminării eritrocitelor Rh(D) pozitiv, inițierea eliminării după administrarea intramusculară a fost întârziată, deoarece IgG anti-D a trebuit mai întâi să fie eritrocitele Rh(D) pozitiv absorbite de la locul injectării. În medie, 70% dintre eritrocitele Rh(D) pozitiv injectate au fost eliminate la 2 ore după administrarea intravenoasă de Rhophylac. După administrarea intramusculară, un grad asemănător de clearance eritrocitar Rh(D) pozitiv a fost înregistrat la 12 ore.

Mai mult, eficacitatea, siguranța și farmacocinetica Rhophylac sunt susținute de trei studii clinice efectuate la pacienți. Într-unul din aceste studii clinice, doza de Rhophylac 200 micrograme (1000 UI) a fost administrată postpartum la 139 de paciente. În alte două studii clinice, conform protocolului, doza de Rhophylac 300 micrograme (1500 UI) a fost administrată antepartum la 446 de paciente și în plus, postpartum la 256 de paciente care au dat naștere la un copil cu Rh(D) pozitiv. Niciuna dintre pacientele incluse în aceste studii nu a dezvoltat anticorpi împotriva antigenului Rh(D).

În studiile clinice cu Rhophylac 300, conform protocolului, doza de Rhophylac 300 a fost administrată intravenos antepartum la 207 de subiecți pe protocol, iar la 201 de subiecți pe protocol a fost administrată intramuscular. În mai mult de 99% din cazuri, metoda administrării post- și antepartum a fost aceeași.

Nu au fost efectuate studii clinice cu Rhophylac administrat în doze mai mici de 200 micrograme (1000 UI).

### **Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea Rhophylac în studiile clinice nu au fost stabilite la copii și adolescenți după transfuzie de sânge incompatibilă Rh(D) pozitiv sau după administrarea altor produse care conțin eritrocite Rh(D) pozitiv.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### **Absorbție și distribuție**

Biodisponibilitatea imunoglobulinei umane anti-D în cazul utilizării intravenoase este completă și imediată. IgG este rapid distribuit între plasmă și lichidul extravascular.

În cazul utilizării intramusculare, imunoglobulina umană anti-D se absoarbe lent în circulația sanguină și concentrația plasmatică atinge un maximum după 2 până la 3 zile.

### **Eliminare**

Imunoglobulina umană anti-D are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 3 până la 4 săptămâni. Timpul de înjumătățire plasmatică poate varia individual, de la pacient la pacient.

IgG și complexe IgG sunt scindate la nivelul celulelor sistemului reticuloendotelial.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**



Datorită inducerii și interferenței cu anticorpii, există date preclinice relevante limitate pentru imunoglobulina anti-D.

Nu au fost efectuate studii cu administrare de doze repetate și studii de toxicitate embrio-fetală, acestea fiind impracticabile.

Potențialul mutagen al imunoglobulinelor nu a fost studiat.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Albumină umană

Glicină

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (temperaturi între +2 și +8 °C). A nu se congela.

Produsul nu trebuie utilizat după data de expirare (EXP), înscrisă pe cutie.

A se păstra seringă preumplută în folia originală în cutie pentru a fi protejată de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu o seringă preumplută (sticlă de tip I) care conține 2 ml soluție și 1 ac de injecție, ambalaj individual sau ambalaj colectiv format din 5 ambalaje individuale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Rhophylac trebuie adus la temperatura camerei (25°C) înainte de utilizare.

Rhophylac trebuie inspectat vizual pentru evidențierea de particule și modificări de culoare înainte de administrare.

A nu se utiliza soluțiile care sunt tulburi sau prezintă precipitate.

Rhophylac este destinat exclusiv unei singure utilizări (o seringă – un pacient).

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

9966/2017/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data reînnoirii autorizației: Mai 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2019