

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rhophylac 1500 IU, injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Esitäytetty ruisku sisältää 300 mikrog (1500 IU) ihmisen anti-D-immunoglobuliinia\*.  
Yksi ml sisältää 150 mikrog (750 IU) ihmisen anti-D-immunoglobuliinia.

Valmiste sisältää ihmisen plasmaproteiineja enintään 30 mg/ml, josta 10 mg/ml on ihmisen albumiinia stabilointiaineena. Muista plasmaproteiineista vähintään 95 % on IgG:tä.

IgG-alaluokkien jakauma (likimääräiset osuudet):

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

Immunoglobuliini A (IgA) -pitoisuus on enintään 5 mikrog/ml.

\*Valmistettu luovutetusta ihmisen plasmasta.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ruisku eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Rhophylac ei sisällä säilytysaineita.

Täydellinen apuaineluettelo ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Liuos on kirkas tai hieman opaalinainen ja väritön tai vaaleankeltainen.

Rhophylacin osmolaalisuus on vähintään 240 mOsmol/kg.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Rh(D)-isoimmunisaation ehkäisy Rh(D)-negatiivisilla naisilla

- Ennaltaehkäisy raskauden aikana
  - suunniteltu ennaltaehkäisy raskauden aikana
  - ennaltaehkäisy raskauden aikana raskauskomplikaatioiden jälkeen, joita voivat olla: keskenmeno/uhkaava keskenmeno, kohdunulkoinen raskaus tai rypäleraskaus, kohtukuolema, raskaudenaikaisesta verenvuodosta johtuva transplantaarinen verenvuoto, lapsivesipunktio, istukkabiopsia, obstetrinen manipulaatio, esim. ulkokäännös, invasiiviset toimenpiteet, napanuorapunktio, vatsan alueen tylppä trauma tai sikiölle tehtävät hoitotoimenpiteet.

- Ennaltaehkäisy synnytyksen jälkeen
  - synnytys, jos lapsi on Rh(D)-positiivinen (D, D<sup>heikko</sup>, D<sup>osittainen</sup>)

Raskauden oletetaan olevan Rh(D)-epäsopiva, jos sikiö/vauva on joko Rh(D)-positiivinen tai Rh(D)-statukseltaan tuntematon tai jos isä on Rh(D)-positiivinen tai Rh(D)-statukseltaan tuntematon.

Rh(D)-negatiivisten aikuisten, lasten ja nuorten (0–18-vuotiaiden) hoito epäsopivan Rh(D)-positiivisen veren tai muun punasoluja sisältävän verivalmisteeseen, esim. trombosyyttitiivisteeseen, siirron jälkeen.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Anti-D-immunoglobuliiniannos on määriteltävä Rh(D)-positiivisille punasoluille altistumisen perusteella sekä sen tiedon perusteella, että noin 10 mikrogrammaa (50 IU) anti-D-immunoglobuliinia neutralisoi 0,5 ml Rh(D)-positiivista punasolutiivistettä tai 1 ml:n Rh(D)-positiivista verta.

Seuraavat annossuositukset perustuvat Rhophylacilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin. Tarkemmat tiedot tutkimuksista, ks. kohta 5.1.

Myös muissa virallisissa ohjeistoissa annetut suositukset laskimoon tai lihakseen annettavista ihmisen anti-D-immunoglobuliiniannoksista ja -hoito-ohjelmista on huomioitava.

### Rh(D)-isoimmunisaation ehkäisy Rh(D)-negatiivisilla naisilla

- *Ennaltaehkäisy raskauden aikana:* Suositusannos on yksi 1500 IU:n annos (300 mikrog) injektiona laskimoon tai lihakseen.
  - Suunniteltu ennaltaehkäisy raskauden aikana: 300 mikrogramman kerta-annos 28.–30. raskausviikolla.. Jos tarve ennaltaehkäisyyn raskauden aikana tunnustetaan raskauden edettyä jo 30. raskausviikkoa pidemmälle, Rhophylacin antamista ei saa viivyttaa, vaan se on annettava mahdollisimman pian.
  - Ennaltaehkäisy raskauden aikana raskauskomplikaatioiden jälkeen: 300 mikrogramman kerta-annos on annettava mahdollisimman pian, kuitenkin 72 tunnin kuluessa. Jos aikaa on kulunut yli 72 tuntia, valmisteeseen antamista ei saa viivyttaa, vaan se on annettava mahdollisimman pian. Annoksia voidaan tarvittaessa antaa toistuvasti 6–12 viikon välein koko raskauden ajan.
- *Ennaltaehkäisy synnytyksen jälkeen:* Suositeltu annos on 300 mikrog kerta-annos (1500 IU) injektiona laskimoon tai lihakseen. Laskimoon annettuna 200 mikrog minimiannos voi olla riittävä, kunhan runsas fetomaternaalivuoto voidaan poissulkea. Synnytyksen jälkeen käytettäessä valmiste tulisi antaa äidille niin pian kuin mahdollista, viimeistään 72 tunnin sisällä Rh-positiivisen (D, D<sup>heikko</sup>, D<sup>osittainen</sup>) lapsen synnytyksestä. Jos aikaa on kulunut yli 72 tuntia, valmisteeseen antamista ei saa viivyttaa, vaan se on annettava mahdollisimman pian. Synnytyksenjälkeinen annos täytyy antaa yhä silloinkin kun ennaltaehkäisevä synnytystä edeltävä annos on annettu ja vaikka äidin seerumissa voidaan osoittaa raskaudenaikaisen ennaltaehkäisevän annoksen jäännösaktiivisuutta.

Mikäli epäillään runsasta sikiöstä äitiin tapahtuvaa verenvuotoa (verenvuodon tilavuus > 4 millilitraa sikiön Rh(D)-positiivista verta) esimerkiksi sikiön/vastasyntyneen anemian tai sikiön kohdunsisäisen kuoleman johdosta, verenvuodon laajuus tulisi määrittää sopivalla menetelmällä, esimerkiksi Kleihauer-Betken happoeluointitestillä, jotta voidaan tutkia sikiön hemoglobiini (HbF) -arvo, tai virtaussytometrialla, joka tunnistaa spesifisesti Rh(D)-positiiviset punasolut. Tämän perusteella on annettava lisäannoksia anti-D-immunoglobuliinia (10 mikrogrammaa [50 IU]) 0,5 ml:aa sikiön Rh(D)-positiivisia punasoluja kohden tai 1 ml:aa sikiön Rh(D)-positiivista verta kohden.

### Epäsopivat punasolusiirrot Rh(D)-negatiivisilla potilailla

Suositusannos on 100 IU (20 mikrog) anti-D-immunoglobuliinia / 2 ml siirrettyä Rh(D)-positiivista verta tai / 1 ml siirrettyä Rh(D)-positiivista punasolukonsentraattia. Asianmukainen annos on määritettävä konsultoimalla verensiirtospesialistia. Rh(D)-positiivisten punasolujen määrä on tutkittava tämän jälkeen 48 tunnin välein ja lisäannoksia anti-D-immunoglobuliinia on annettava niin kauan, kunnes kaikki Rh(D)-positiiviset punasolut ovat poistuneet verenkierrosta. Maksimiannos 3000 mikrog (15000 IU) on riittävä, vaikka siirretty määrä olisi enemmän kuin 300 millilitraa Rh(D)-positiivista verta tai 150 ml Rh(D)-positiivista punasolukonsentraattia. Mahdollisen hemolysiriskin vuoksi annosta 3 000 mikrog (15000 IU) ei kuitenkaan pitäisi ylittää.

Valmiste suositellaan antamaan laskimoon, koska riittävä pitoisuus plasmassa saavutetaan tällöin heti. Jos lihakseen annetaan suuria tilavuuksia, ne on annettava usean päivän aikana.

Annossuosituksset Rh(D)-isoimmunisaation ehkäisyyn on esitetty yhteenvetona seuraavassa taulukossa:

<b>Käyttöaihe</b>	<b>Annon ajoitus</b>	<b>Annos</b>
<u>Ennaltaehkäisy raskauden aikana:</u>		
Suunniteltu ennaltaehkäisy raskauden aikana	28.–30. raskausviikolla	300 mikrog (1500 IU) kerta-annoksena
Ennaltaehkäisy raskauden aikana raskauskomplikaatioiden jälkeen	72 tunnin kuluessa komplikaatiosta	300 mikrog (1500 IU) kerta-annoksena <sup>†</sup>
Ennaltaehkäisy synnytyksen jälkeen:	72 tunnin kuluessa syntymästä	300 mikrog (1500 IU) kerta-annoksena <sup>†</sup>
Runsas fetomaternaali vuoto (> 4 ml)	72 tunnin kuluessa komplikaatiosta	300 mikrog (1500 IU) kerta-annoksena <b>plus</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 10 mikrog (50 IU) per 0,5 ml sikiön Rh(D)-positiivisia punasoluja</li><li>tai</li><li>• 10 mikrog (50 IU) per 1 ml sikiön Rh(D)-positiivista verta</li></ul>
Epäsopivat punasolusiirrot	72 tunnin kuluessa altistuksesta	<ul style="list-style-type: none"><li>• 10 mikrog (50 IU) per 0,5 ml siirrettyä Rh(D)-positiivista punasolutiivistettä</li><li>tai</li><li>• 10 mikrog (50 IU) per 1 ml siirrettyä Rh(D)-positiivista verta</li></ul>

<sup>†</sup> Rhophylac-annosta voidaan joutua suurentamaan, jos potilas altistuu > 15 ml:lle sikiön Rh(D)-positiivisia punasoluja. Noudata tällöin runsasta fetomaternaali vuotoa koskevia annostusohjeita.

### Pediatriset potilaat

Koska epäsopivien verensiirtojen kohdalla annostus riippuu siirretystä määrästä Rh(D)-positiivista verta tai Rh(D)-positiivista punasolukonsentraattia, suositeltu annos lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille) voi olla sama kuin aikuisille. Asianmukainen annos on kuitenkin määritettävä konsultoimalla verensiirtospesialistia.

### Käyttö iäkkäillä

Epäsopivan verensiirron tapauksessa valmisteen annostus riippuu siirretyn Rh(D)-positiivisen veren tai Rh(D)-positiivisen punasolukonsentraatin määrästä, joten iäkkäille (≥ 65-vuotiaille) potilaille suositellaan samaa annosta kuin aikuispotilaillekin. Asianmukainen annos on määritettävä yhdessä verensiirtoihin perehtyneen erikoislääkärin kanssa.

## **Antotapa**

Kuten kaikkien verivalmisteiden annon yhteydessä, potilaan vointia on seurattava vähintään 20 minuutin ajan Rhophylac-valmisteen antamisen jälkeen.

Annettava hitaana injektiona laskimoon tai lihakseen.

Jos suuren tilavuuden (> 2 ml lapsille tai > 5 ml aikuisille) antaminen on tarpeen ja antotavaksi valitaan lihaksensisäinen injektio, hoito suositellaan jakamaan useampiin annoksiin ja antamaan annokset eri pistokohtiin.

Jos valmisteen antaminen lihakseen on vasta-aiheista (verenvuotohäiriöt), Rhophylac on annettava laskimoon.

### Lihavuus

Valmisteen antamista laskimoon on harkittava, jos potilaan painoindeksi (BMI) on  $\geq 30$  (ks. kohta 4.4).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille Rhophylac-valmisteen apuaineille. Yliherkkyys ihmisen immunoglobuliineille.

Lihaksensisäinen injektio on vasta-aiheinen henkilöillä, joilla on vaikea trombosytopenia tai muu veren hyytymishäiriö.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Anti-D-immunoglobuliinin käyttö synnytyksen jälkeen on tarkoitettu ainoastaan äidille. Sitä ei tule antaa vastasyntyneelle lapselle.

Valmiste ei ole tarkoitettu Rh(D)-positiivisille henkilöille eikä henkilöille, jotka on jo immunisoitu Rh(D)-antigeenille.

### Yliherkkyys

Allergisia reaktioita anti-D-immunoglobuliinille saattaa esiintyä myös potilailla, jotka ovat sietäneet valmistetta aiemmilla antokerroilla. Potilaille on kerrottava varhaisista yliherkkyysreaktioiden merkeistä, mm. nokkosihottuma, yleistynyt nokkosihottuma, puristava tunne rintakehässä, hengityksen vinkuminen, hypotensio ja anafylaksia. Tarvittava hoito riippuu haittavaikutuksen tyypistä ja vaikeusasteesta. Sokkitapauksessa on noudatettava sokin hoidon tavanomaisia nykyohjeita. Jos potilaalle kehittyy allerginen tai anafylaktistyyppinen reaktio, lääkkeenanto on keskeytettävä välittömästi.

Rhophylac-valmisteen IgA-pitoisuuden todettiin olevan alle havaitsemisrajan, 5 mikrog/ml. Valmiste voi kuitenkin sisältää IgA:n jäämiä. Vaikka anti-D-immunoglobuliinia on käytetty onnistuneesti tiettyjen sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on IgA-puutos, tällaisille henkilöille voi kehittyä IgA-vasta-aineita ja heillä saattaa esiintyä anafylaktisia reaktioita IgA:ta sisältävien verituotteiden antamisen jälkeen. Lääkärin on siksi punnittava Rhophylac-hoidon hyödyt siitä mahdollisesti aiheutuvien yliherkkyysreaktioiden riskiin nähden.

### Hemolytyttiset reaktiot

Jos Rh(D)-negatiivinen potilas saa Rh(D)-positiivisia punasoluja, minkä vuoksi joudutaan antamaan hyvin suuri annos anti-D-immunoglobuliinia, potilasta tulee tarkkailla kliinisesti ja seurata biologisia parametreja hemolyysin varalta.

### Lihavuus

Joidenkin raporttien mukaan Rhophylac-valmisteen antamiseen lihakseen potilaille, joiden painoindeksi (BMI) on  $\geq 30$ , liittyy lisääntynyt tehon puutteen riski. Tämän vuoksi on harkittava valmisteen antamista laskimoon potilaille, joiden painoindeksi (BMI) on  $\geq 30$ .

### Apuaineet

Rhophylac sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ruisku eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### Turvallisuustietoa tartunnanaiheuttajista

Vakiintuneita toimenpiteitä ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen valmisteiden käytöstä aiheutuvien infektioiden estämiseksi ovat luovuttajien valitseminen, luovutettujen veriyksiköiden testaaminen ja plasmapoolit tietyille infektioiden merkkiaineille sekä ottamalla valmistuksessa käyttöön tehokkaat toimenpiteet virusten inaktivoimiseksi/poistamiseksi. Tästä huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja valmisteita käytettäessä ei voida täysin sulkea pois infektiivien tartunnanaiheuttajien siirtymistä niiden mukana. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uudentyypisiä viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Käyttöön otettujen toimenpiteiden katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, kuten ihmisen immuunikatovirukseen (HIV) sekä hepatiitti B -virukseen (HBV) ja hepatiitti C-virukseen (HCV).

Niiden teho vaipattomiin viruksiin, kuten hepatiitti A-virukseen (HAV) tai parvovirus B19:ään, saattaa olla heikompi.

Kliinisen kokemuksen perusteella näyttää siltä, ettei hepatiitti A-virus eikä parvovirus B19 siirry potilaaseen immunoglobuliinin mukana. Lisäksi valmisteen sisältämien vasta-aineiden otaksutaan lisäävän merkittävästi sen turvallisuutta virusten suhteen.

Potilaiden edun vuoksi on aina Rhophylac-valmistetta annettaessa merkittävä muistiin valmisteen nimi ja eränumero, jotta potilaan saama valmiste-erä on mahdollista selvittää.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Heikennettyä elävää taudinaiheuttajaa sisältävät rokotteet

Mahdollisen rokotteen tehon heikkenemisen vuoksi aktiivista immunisaatiota eläviä viruksia (esim. tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko tai vesirokko) sisältävillä rokotteilla tulisi siirtää siihen asti, kunnes viimeisestä anti-D-immunoglobuliinin antamisesta on kulunut kolme kuukautta.

Mikäli anti-D-immunoglobuliinia on tarpeen antaa 2–4 viikon sisällä eläviä viruksia sisältävän rokotteen antamisesta, voi kyseisen rokotuksen teho heikentyä.

### Vaikutukset serologisiin laboratoriotuloksiin

Immunoglobuliini-injektion antamisen jälkeen erilaisten passiivisesti siirtyvien vasta-aineiden pitoisuuksien ohimenevä suureneminen potilaan veressä saattaa aiheuttaa virheellisen positiivisen tuloksen serologisessa vasta-ainetestissä.

Vasta-aineiden passiivinen muuntuminen erytrosyyttiantigeeneiksi, esim. A- tai B-veriryhmä-antigeenit, Rh(C) tai Rh(D), saattaa vaikuttaa joihinkin punasoluvasta-aineiden serologisiin testeihin, esim. antiglobuliinikokeeseen (Coombsin koe), etenkin Rh(D)-positiivisilla vastasyntyneillä, joiden äiti on saanut ennaltaehkäisevää hoitoa ennen synnytystä.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Hedelmällisyys

Rhophylacilla ei ole tehty fertilitteettitutkimuksia eläimillä. Ihmisen anti-D-immunoglobuliineista olevan kliinisen kokemuksen perusteella ei haitallisia vaikutuksia fertilitettiin ole kuitenkaan odotettavissa.

#### Raskaus

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana.

Yhtään tutkimuslääkkeestä johtuvaa haittavaikutusta ei havaittu ennen synnytystä 300 mikrogrammaa Rhophylacia saaneiden 432 naisen lapsilla.

#### Imetys

Tätä lääkevalmistetta voi käyttää imetyksen aikana.

Immunoglobuliinit erittyvät ihmisen rintamaitoon.

Yhtään tutkimuslääkkeestä johtuvaa haittavaikutusta ei havaittu synnytyksen jälkeen 300 mikrogrammaa Rhophylacia saaneiden 256 naisen lapsilla, eikä synnytyksen jälkeen 200 mikrogrammaa Rhophylacia saaneiden 139 naisen lapsilla.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Rhophylac ei vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Hoidon aikana havaittuja vakavimpia haittavaikutuksia ovat yliherkkyys- tai allergiset reaktiot, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa johtaa äkilliseen verenpaineen laskuun ja anafylaktiseen sokkiin, vaikka potilaalla ei aiemmilla antokerroilla olisi esiintynyt yliherkkyyttä. Kun anti-D-immunoglobuliineja annetaan lihakseen, injektio kohdassa voi esiintyä paikallista kipua ja arkuutta.

#### Haittavaikutustaulukko:

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu 592 potilaalla kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoilletulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä. Seuraavassa esitetty yhteenvetotaulukko on MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukainen (SOC- ja Preferred Term -termistöt). Esiintymistiheydet on arvioitu seuraavien kriteerien mukaan: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Elinjärjestelmä (SOC, MedDRA)</b>	<b>Haittavaikutus (MedDRA-termi)</b>	<b>Haittavaikutuksen esiintymistiheys</b>
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys, anafylaktinen sokki	harvinainen
Hermosto	Päänsärky	melko harvinainen
Sydän	Takykardia	harvinainen
Verisuonisto	Hypotensio	harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu	harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihoreaktio, ihon punoitus, pruritus	melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky	harvinainen

<b>Elinjärjestelmä (SOC, MedDRA)</b>	<b>Haittavaikutus (MedDRA-termi)</b>	<b>Haittavaikutuksen esiintymistiheys</b>
Yleisoiheet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, huonovointisuus, vilunväreet	melko harvinainen
	Pistoskohdassa: turpoaminen, kipu, punoitus, kovettuma, kuumotus, pruritus, ihottuma	harvinainen

Spontaaniraportoinnissa on raportoitu vaikea-asteista suonensisäistä hemolyysiä, kun anti-D-immunoglobuliinia on annettu laskimoon Rh(D)-positiivisille potilaille, joilla on primaarinen immunologinen trombosytopenia (ITP). Kuolemaan johtavaa hemolyysiä on raportoitu. Tämän haittavaikutuksen tarkkaa esiintymistiheyttä ei tiedetä.

Valmisteen turvallisuutta koskevat tiedot tartunnanaiheuttajien suhteen, ks. kohta 4.4.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostusta koskevia tietoja ei ole saatavilla. Yliannostuksen seurauksia ei tunneta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunoseerumit ja immunoglobuliinit: Anti-D-immunoglobuliini, ATC-koodi: J06BB01

#### **Vaikutusmekanismi**

Rhophylac sisältää vasta-aineita (IgG), jotka tehoavat spesifisesti ihmisen punasolujen Rh(D)-antigeeneihin. Se voi sisältää vasta-aineita myös muille Rh-antigeeneille, esim. anti-RhC-antigeeneille.

Sikiön punasoluja voi kulkeutua äidin verenkiertoon raskausaikana ja etenkin synnytyksen yhteydessä. Jos äiti on Rh(D)-negatiivinen ja sikiö Rh(D)-positiivinen, voi äiti immunisoidua Rh(D)-antigeenille ja tuottaa anti-Rh(D)-vasta-aineita, jotka läpäisevät istukan ja voivat aiheuttaa vastasyntyneelle hemolyyttisen anemian. Passiivinen immunisaatio anti-D-immunoglobuliinilla estää Rh(D)-immunisoitumisen yli 99 %:ssa tapauksista, kun anti-D-immunoglobuliinia on annettu riittävän suuri annos riittävän pian Rh(D)-positiivisen sikiön punasoluille altistumisen jälkeen.

Vaikutusmekanismia, jolla anti-D-immunoglobuliini estää immunisoitumista Rh(D)-positiivisille punasoluille, ei tiedetä. Estovaikutus voi perustua siihen, että Rh(D)-positiiviset punasolut eliminoituvat verenkierrosta ennen kuin immuunijärjestelmä tavoittaa ne. Siihen saattaa myös liittyä

monimutkaisempia mekanismeja käsittäen vieraan antigeenin tunnistamisen ja tarjonnan antigeeniä esittelevien solujen toimesta vasta-aineen läsnäollessa tai ilman vasta-ainetta.

### **Farmakodynaamiset vaikutukset**

#### **Rh(D)-isoimmunisaation ehkäisy**

Terveillä vapaaehtoisilla Rh(D)-negatiivisilla miehillä Rh(D)-positiiviset punasolut eliminoituivat verenkierrosta lähes kokonaan 24 tunnin sisällä siitä, kun heille oli annettu Rhophylacia 1000 IU (200 mikrog) joko laskimoon tai lihakseen. Rhophylac annettiin 48 tunnin kuluttua siitä, kun he olivat saaneet 5 ml:n injektion Rh(D)-positiivisia punasoluja. Kun Rhophylac annettiin laskimoon, Rh(D)-positiivisten punasolujen eliminaatio alkoi välittömästi, mutta lihakseen annettuna Rh(D)-positiivisten punasolujen eliminaation alkaminen viivästyi, sillä anti-D-IgG:n oli ensin imeydyttävä pistokohdasta. Keskimäärin 70 % injisoiduista Rh(D)-positiivisista punasoluista eliminoitui kahden tunnin kuluessa Rhophylacin laskimonsisäisen annon jälkeen. Lihakseen annettuna vastaava Rh(D)-positiivisten punasolujen eliminoitumisen aste mitattiin 12 tunnin kuluttua.

Tulokset kolmesta raskaana olleille naisille tehdystä kliinisestä tutkimuksesta tukevat Rhophylacin tehokkuutta, turvallisuutta ja farmakokineetiikkaa. Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa Rhophylac 1000 IU (200 mikrog) -valmistetta annettiin tutkimussuunnitelman mukaan synnytyksen jälkeen 139 tutkittavalle. Muissa kahdessa kliinisessä tutkimuksessa Rhophylac 1500 IU (300 mikrog) -valmistetta annettiin ennen synnytystä 408 tutkittavalle tutkimussuunnitelman mukaisesti ja lisäksi Rh(D)-positiivisen vauvan syntymän jälkeen 256 tutkittavalle tutkimussuunnitelman mukaisesti. Yhdellekään näihin tutkimuksiin osallistuneelle raskaana olleelle naiselle ei muodostunut vasta-aineita Rh(D)-antigeeniä kohtaan.

Kliinisissä Rhophylac 300 -tutkimuksissa 207 tutkittavalle annettiin tutkimussuunnitelman mukaisesti Rhophylac 300 -annos laskimoon ennen synnytystä ja 201 tutkittavalle annettiin tutkimussuunnitelman mukaisesti vastaava annos lihakseen. Yli 99 % :ssa tapauksista synnytystä edeltävässä ja sen jälkeisessä lääkkeenannossa käytettiin samaa antotapaa.

Rhophylacilla ei ole toteutettu kliinisiä tutkimuksia 1000 IU:ta (200 mikrog) pienemmillä annoksilla.

### **Pediatriiset potilaat**

Rhophylac-valmisteen turvallisuutta ja tehoa epäsopivan Rh(D)-positiivisen veren tai muun Rh(D)-positiivisia punasoluja sisältävän verivalmisteen siirron jälkeen ei ole osoitettu kliinisissä tutkimuksissa pediatriisilla potilailla.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### **Imeytyminen ja jakautuminen**

Laskimoon annetun ihmisen anti-D-immunoglobuliinin hyötyosuus on täydellinen ja saavutetaan välittömästi. IgG jakaantuu nopeasti plasman ja suonenulkaisen nesteen välillä.

Lihakseen annettu ihmisen anti-D-immunoglobuliini imeytyy hitaasti potilaan verenkiertoon, ja huippupitoisuus saavutetaan 2–3 päivän viiveen jälkeen.

### **Eliminaatio**

Ihmisen anti-D-immunoglobuliinin puoliintumisaika on noin 3–4 viikkoa. Tämä puoliintumisaika saattaa vaihdella yksilöllisesti potilaiden välillä.

IgG:n ja IgG-kompleksien hajoaminen tapahtuu retikuloendoteelijärjestelmän soluissa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Vasta-aineiden induktion ja interferenssin vuoksi relevanttia anti-D-immunoglobuliinia koskevaa prekliinistä tietoa on vain rajallisesti. Tutkimuksia toistuvista annoksista ja alkio-sikiötoksisuudesta ei ole tehty, eivätkä ne ole käytännöllisiä toteuttaa. Immunoglobuliinien mahdollisia mutageenisia vaikutuksia ei ole tutkittu.



## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ihmisen albumiini  
Glysiini  
Natriumkloridi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (+2 – +8 °C).

Ei saa jäätyä.

Valmistetta ei pidä käyttää ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Pidä ruisku alkuperäiseen läpipainopakkaukseen pakattuna ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

2 ml liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia) ja yksi injektioneula.  
Pakkauskoko: 1 yksittäispakkaus tai pakkaus, jossa 5 yksittäispakkausta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Rhophylac tulisi olla huoneenlämpöistä (25 °C) ennen käyttöä.

Rhophylac on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen lääkkeenantoa.

Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai siinä on sakkaa.

Rhophylac on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten (yksi ruisku yhtä potilasta kohden).

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
DE-35041 Marburg  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

18133

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.12.2003  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.2.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.6.2019