

Fachinformation

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Rhophylac 300 Mikrogramm / 2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Humanes anti-D (Rh) Immunglobulin

Die Fertigspritze (2 ml Lösung) enthält:

Humanes anti-D Immunglobulin 1500 IE (300 Mikrogramm).

Dies entspricht einer Konzentration von 750 IE (150 Mikrogramm) pro ml.

Die Fertigspritze enthält maximal 30 mg/ml Plasmaproteine vom Menschen; davon entfallen 10 mg/ml auf den Stabilisator Albumin. Mindestens 95% der übrigen Plasmaproteine bestehen aus IgG. Rhophylac enthält nicht mehr als 5 Mikrogramm/ml IgA.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung in Fertigspritze

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe der Rh(D) Immunisierung in Rh(D)-negativen Frauen

- Schwangerschaft / Geburt eines Rh(D)-positiven Kindes
- Spontaner Abort / Therapeutischer Abort, Extrauterin gravidität oder Blasenmole
- Transplazentale Hämorrhagie (TPH), verursacht durch eine antepartale Hämorrhagie (AMH), Amniocentese, Chorionbiopsie oder andere intrauterine Eingriffe (z. B. äußere Kindswendung, Bauchtrauma).

Behandlung von Rh(D)-negativen Personen nach inkompatiblen Transfusionen von Rh(D)-positivem Blut oder anderen Produkten, welche Erythrozyten enthalten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die folgenden Dosierungsempfehlungen basieren auf den mit Rhophylac durchgeführten klinischen Studien. In diesem Zusammenhang werden auf entsprechende nationale Therapieempfehlungen der einzelnen EU Mitgliedstaaten zur Rhesusprophylaxe mit anti-D-IgG verwiesen.

Prophylaxe einer Rh(D) Immunisierung in Rh(D)-negativen Frauen:

- **Antepartale Prophylaxe:**

Eine Einzeldosis von 300 Mikrogramm (1500 IE), verabreicht in der 28. bis 30.

Schwangerschaftswoche durch intravenöse oder intramuskuläre Injektion, wird empfohlen.

- **Postpartale Prophylaxe:**

Bei intravenöser Verabreichung sind 200 Mikrogramm (1.000 IE) ausreichend. Falls intramuskulär injiziert wird, wird eine Dosis von 200 bis 300 Mikrogramm (1.000 bis 1.500 IE) empfohlen. Rhophylac sollte so rasch wie möglich innerhalb 72 Stunden nach der Geburt verabreicht werden. Die postpartale Dosis muss auch nach erfolgter antepartaler Prophylaxe gegeben werden. Wenn eine feto-maternale Hämorrhagie von mehr als 4 ml vermutet wird (Aufreten bei 0,7% bis 0,8% der Frauen z. B. bei fetaler Anämie oder intrauterinem fetalem Tod), sollte das jeweilige Ausmaß mit einer geeigneten Methode (z. B. Kleihauer-Betke Test) bestimmt werden. Zusätzliche Dosen Anti-D von 20 Mikrogramm / 100 IE pro 1 ml fetalen Erythrozyten sollten verabreicht werden, wenn sich eine Hämorrhagie von mehr als 4 ml bestätigt.

- **Prophylaxe nach Komplikationen während der Schwangerschaft:**

Eingriffe und Zwischenfälle bis zur 12. Schwangerschaftswoche: 200 Mikrogramm (1.000 IE) sollten so rasch wie möglich und nicht später als 72 Stunden nach Eintreten der Komplikation intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

Eingriffe und Zwischenfälle nach der 12. Schwangerschaftswoche: Mindestens 200 Mikrogramm (1.000 IE) sollten so rasch wie möglich und nicht später als 72 Stunden nach Eintreten der Komplikation intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

Chorionbiopsie: 200 Mikrogramm (1.000 IE) sollten so rasch wie möglich und nicht später als 72 Stunden nach dem Eingriff intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

Inkompatible Transfusionen:

Die empfohlene Dosis beträgt 20 Mikrogramm (100 IE) anti-D Immunglobulin pro 2 ml des transfundierten Rh(D)-positiven Blutes bzw. pro 1 ml des verabreichten

Erythrozytenkonzentrats. Es wird die intravenöse Injektion empfohlen. Im Falle einer intramuskulären Anwendung sollten die großen Dosen über mehrere Tage verteilt verabreicht werden. Eine Gesamtdosis von 3000 Mikrogramm (15.000 IE) wird auch dann als ausreichend angesehen, wenn mehr als 300 ml Rh(D)-positives Blut transfundiert wurden.

Art und Dauer der Anwendung

Rhophylac kann entweder durch intravenöse oder intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Im Falle von Gerinnungsstörungen und kontraindizierter intramuskulärer Verabreichung sollte Rhophylac intravenös injiziert werden. Wenn große Volumina (> 5 ml) intramuskulär verabreicht werden sollen, ist es ratsam, diese auf verschiedene Körperstellen zu verteilen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe des Arzneimittels.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die postpartale Prophylaxe erfolgt an der Mutter. Anti-D Immunglobulin soll nicht dem Neugeborenen verabreicht werden.

Das Produkt ist nicht für die Anwendung bei Rh(D)-positiven Personen vorgesehen.

Die Patienten sollen nach der Verabreichung mindestens 20 Minuten beobachtet werden.

Beim Auftreten allergischer oder anaphylaktoider Reaktionen ist die Verabreichung sofort abzubrechen.

Anti-D Immunglobulin kann allergische Reaktionen hervorrufen. Es wird deshalb empfohlen, die Patienten über frühe Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion zu informieren, eingeschlossen Nesselfieber, generalisierte Urtikaria, Druck auf der Brust, Atemnot,

Blutdruckabfall und Anaphylaxie. Die erforderliche Behandlung hat sich nach der Art und Schwere der Nebenreaktion zu richten. Bei einem Schock sind die aktuellen Empfehlungen zur Schockbehandlung zu beachten.

Die Konzentration von IgA in Rhophylac liegt unter der Nachweisgrenze von 5 Mikrogramm/ml. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Produkt Spuren von IgA enthält. Obwohl anti-D Immunglobulin für die Behandlung von Patienten mit IgA-Mangel erfolgreich eingesetzt wurde, können diese potentiell Antikörper gegen IgA entwickeln und nach der Verabreichung von IgA-haltigen Blutprodukten mit anaphylaktischen Symptomen reagieren. Es liegt in der Verantwortung des Arztes, den Nutzen einer Behandlung mit Rhophylac gegen das mögliche Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion abzuwägen.

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 unbekannt Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren wie z. B. HIV, HBV und HCV. Für andere nicht-umhüllte Viren, wie z. B. 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.

Jede Verabreichung des Präparates ist mittels beigefügter Selbstklebeetikette (Name, Nummer der Herstellungscharge und Ablaufdatum des Produktes) zu dokumentieren, um jederzeit eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Charge des Produktes herstellen zu können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Rhophylac mit anderen medizinischen Behandlungen wurden nicht untersucht. Die hier angeführten Informationen wurden der Literatur und den gültigen Richtlinien entnommen.

Nach Gabe von anti-D Immunglobulin ist ein Abstand von mindestens 3 Monaten zur Impfung mit Virus-Lebend-Impfstoffen (zum Beispiel gegen Masern, Mumps, Röteln oder Varizellen) einzuhalten, da sonst der Impferfolg in Frage gestellt wird. Wird anti-D Immunglobulin innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach Impfung mit einem Virus-Lebend-Impfstoff verabreicht, kann dadurch die Wirksamkeit der Impfung beeinträchtigt werden.

Bei serologischen Untersuchungen, z. B. Erythrozyten-Antikörper mit Coomb's Test bei Neugeborenen, nach der Gabe von Immunglobulinen ist zu berücksichtigen, dass der vorübergehende Anstieg verschiedener, passiv übertragener Antikörper im Blut des Patienten zu falsch-positiven Testresultaten führen kann. Rhophylac kann Antikörper gegen andere Rh Antigene, zum Beispiel anti-Rh(C)-Antikörper enthalten, die mit empfindlichen serologischen Testverfahren nachgewiesen werden könnten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Arzneimittel wird während der Schwangerschaft eingesetzt.

Bei 432 Frauen, denen Rhophylac antepartal 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 das Bedienen von Maschinen

. Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der intramuskulären Verabreichung von anti-D Immunglobulin können an der Injektionsstelle Schmerzen und Berührungsempfindlichkeit auftreten.

Gelegentlich treten nach der Verabreichung von anti-D Immunglobulin Fieber, Unwohlsein, Kopfschmerzen, Hautreaktionen und Frösteln auf. In seltenen Fällen wurde über Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall, Tachykardie und allergische/anaphylaktische Reaktionen, einschließlich Atemnot und Schock berichtet. Dies auch in Patienten, die bei vorangehenden Behandlungen keine Anzeichen von Überempfindlichkeit gezeigt hatten.

Informationen zur Virussicherheit siehe Kapitel „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung sind keine Daten verfügbar. Mit großen Dosen anti-D Immunglobulin behandelte Patienten nach Fehltransfusion sollten wegen des Risikos einer hämolytischen Reaktion anhand von klinischen und biologischen Parametern überwacht werden. In anderen Rh(D)-negativen Personen ist nach Überdosierung im Vergleich zur normalen Dosis nicht mit häufigeren oder schwereren unerwünschten Wirkungen zu rechnen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Stoff- oder Indikationsgruppe: Immunsere und Immunglobuline: Anti-D (Rh) Immunglobulin.
ATC Code: J06B B01.

Rhophylac enthält spezifische IgG Antikörper gegen das Rh(D) Antigen menschlicher Erythrozyten.

Während der Schwangerschaft und speziell bei der Geburt können fetale Erythrozyten in die mütterliche Zirkulation 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 zum richtigen Zeitpunkt 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 der Zirkulation 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. 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 der Zirkulation von männlichen Rh(D)-negativen Probanden. Verglichen zur intravenösen Verabreichung, ist die Elimination der Erythrozyten bei der intramuskulären Verabreichung verzögert, da das anti-D Immunglobulin vom Injektionsort zuerst absorbiert werden muss. Durchschnittlich sind 70% der injizierten Erythrozyten 2 Stunden nach der intravenösen Verabreichung von Rhophylac entfernt. Nach der intramuskulären 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. Gemäß Studienplan wurden 139 Patientinnen Rhophylac 200 Mikrogramm (1.000 IE) postpartal verabreicht. Rhophylac 300 Mikrogramm (1.500 IE) wurde gemäß Studienplan 446 beziehungsweise 256 Patientinnen antepartal und postpartal verabreicht. Keine im Rahmen dieser Studien untersuchte Patientin entwickelte Antikörper gegen das Rh(D) Antigen. Klinische Studien mit Rhophylac-Dosen unterhalb 200 Mikrogramm (1.000 IE) wurden nicht durchgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei intramuskulärer Anwendung werden nach ungefähr 4 Stunden messbare Antikörperkonzentrationen erreicht. Die höchste Serumkonzentration wird gewöhnlich nach 5 Tagen gemessen. Bei intravenöser Anwendung werden bereits unmittelbar nach der Injektion messbare Antikörperkonzentrationen festgestellt. Die durchschnittliche Halbwertszeit im Blutkreislauf von schwangeren Frauen mit einem normalen IgG-Spiegel liegt bei 17 Tagen. IgG und IgG-Komplexe werden in den Zellen des retikuloendothelialen Systems abgebaut.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Für anti-D Immunglobulin gibt es keine relevanten präklinischen Daten. Toxizitätstests mit wiederholten Dosen und embryo-fetale Studien können nicht durchgeführt werden, da sie Bildung von und Interferenzen mit Antikörpern bewirken. Mögliche mutagene Wirkungen von Immunglobulinen wurden nicht untersucht.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Sonstige Bestandteile:

Humanalbumin
Glycin
Natriumchlorid

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 ungs Hinweise

Im Kühlschrank lagern (+2 °C bis +8 °C). Nicht einfrieren!
Fertigspritzen im Umkarton (in der versiegelten Blisterpackung) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasspritzen (Glas Typ I) gefüllt mit 2 ml Injektionslösung (1500 IE anti-D IgG).
Packungsgröße: 1 Blisterpackung enthält 1 Fertigspritze und 1 Injektionsnadel.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Rhophylac sollte vor der Anwendung auf Raum- oder Körpertemperatur gebracht werden.
Die Lösung sollte klar oder schwach opaleszierend sein. Lösungen, welche trüb sind oder Ablagerungen zeigen, dürfen nicht verwendet werden.
Nur einmal verwenden (eine Spritze – ein Patient).
Nicht verwendetes Produkt oder überflüssiges Material soll den lokalen Anforderungen entsprechend entsorgt werden.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Zulassungsinhaber:

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Deutschland

8. Zulassungsnummer

2-00331

9. Datum der Zulassung

20.09.2007

10. Stand der Information

September 2007

11. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.