SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Rhophylac® 300, 300 mikrograma/2 ml, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: anti-D (Rho) imunoglobulin, humani

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Napunjen injekcioni špric sadrži najmanje 300 mikrograma (1500 i.j.) anti-D (Rho) imunoglobulina, humanog*.
1mL rastvora sadrži 150 mikrograma (750 i.j.) anti-D (Rho) imunoglobulina, humanog.

Proizvod sadrži najviše 30 mg/ml proteina humane plazme od kojih je 10 mg/ml humanog albumina kao stabilizatora. Najmanje 95% ostalih proteina plazme su IgG.

Raspodela IgG po potklasama (približne vrednosti):
IgG1 84,1%
IgG2 7,6%
IgG3 8,1%
IgG4 1,0%.

Sadržaj imunoglobulina A nije veći od 5 mikrograma/ml.

*Lek je proizveden iz krvi.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po špricu, tj. suštinski je bez natrijuma).

Lek Rhophylac 300 ne sadrži konzervanse.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.
Bistar ili blago opalescentan, bezbojan ili bledo žut rastvor bez vidljivih čestica ili taloga.
Lek Rhophylac 300 ima osmolalnost od najmanje 240 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevencija Rh(D) izoimunizacije kod Rh(D)-negativnih žena

- *Profilaksa pre porođaja*
    - Planirana profilaksa pre porođaja
    - Profilaksa pre porođaja usled sledećih komplikacija u toku trudnoće:

      Abortus/preteći abortus, vanmaterična trudnoća ili hidatiformne mole (eng. *mola hydatiformis*), intrauterina fetalna smrt, transplacentalno krvarenje koje nastaje kao posledica krvarenja pre porođaja, amniocenteza, biopsija horiona ili usled obstetričkih intervencija kao npr. okretanje

bebe u položaj da lakše može da prođe kroz vaginalni kanal, invazivne intervencije, kordocenteze, tupe abdominalne traume ili terapeutske intervencije na fetusu.

- *Profilaksa nakon porođaja*
  - Porođaj Rh(D)-pozitivne (D, D^{slabi}, $D^{parcijalni}$) bebe

Smatra se da je trudnoća Rh(D) inkompatibilna, ukoliko je fetus/beba ili Rh(D) pozitivna ili Rh(D) nepoznata, ili ako je otac ili Rh(D) pozitivan ili ako je status Rh(D) nepoznat.

Terapija Rh(D)-negativnih odraslih osoba, dece i adolescenata (uzrasta 0-18 godina) nakon inkompatibilne transfuzije Rh(D)-pozitivne krvi ili drugih proizvoda koji sadrže crvena krvna zrnca npr. koncentrata trombocita.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje:
Dozu anti-D imunoglobulina treba odrediti prema nivou izloženosti Rh(D) - pozitivnim crvenim krvnim ćelijama i treba zasnovati na činjenici da se 0,5 mL Rh(D) - pozitivnih crvenih krvnih ćelija ili 1 mL Rh(D) - pozitivne krvi neutralizuje sa približno 10 mikrograma (50 i.j.) anti-D imunoglobulina.

Na osnovu kliničkih studija izvedenih sa lekom Rhophylac 300, preporučeni su režimi doziranja koji su navedeni u nastavku.
Za specifične detalje studije videti odeljak 5.1.

Takođe, treba uzeti u obzir i preporuke za doziranje i režime doziranja za humani anti-D imunoglobulin za intramuskularnu i intravensku primenu, koje su date u drugim zvaničnim vodičima.

Prevencija Rh(D) izoimunizacije kod Rh(D)-negativnih žena:

- *Profilaksa pre porođaja*: preporučena doza je jedna doza od 300 mikrograma (1500 i.j.) primenjena kao intravenska ili intramuskularna injekcija.

- Planirana profilaksa pre porođaja:
Jedna doza od 300 mikrograma primenjena između 28. i 30. nedelje trudnoće. Ako je potreba za profilaksom pre porođaja ustanovljena u periodu nakon 30 nedelja trudnoće, ne treba izostaviti primenu leka Rhophylac 300, već lek treba primeniti što je pre moguće.

- Profilaksa pre porođaja kod pratećih komplikacija u toku trudnoće:
Jednu dozu od 300 mikrograma treba primeniti što je pre moguće u roku od 72 sata. Ako je proteklo više od 72 sata, ne treba izostaviti primenu leka, već lek treba primeniti što je pre moguće. Ako je potrebno doza se može ponoviti na svakih 6 do 12 nedelja u toku trajanja trudnoće.

- *Profilaksa nakon porođaja*: preporučena doza je jedna doza od 300 mikrograma (1500 i.j.) primenjena kao intravenska ili intramuskularna injekcija. Kada se daje intravenski, minimalna doza od 200 mikrograma može biti dovoljna da se izbegne veliko fetomaternalno krvarenje.

Za primenu nakon porođaja, lek treba dati majci, što je pre moguće, u roku od 72 sata od rođenja deteta koje je Rh(D)-pozitivno (D, D^{slabi}, $D^{parcijalni}$). Ako je proteklo više od 72 sata, ne treba izostaviti primenu leka, već lek treba primeniti što je pre moguće.
Doza posle porođaja se mora primeniti iako je primenjena profilaksa pre porođaja, čak i ako se aktivnost doze date pre porođaja još uvek može dokazati u serumu majke.

Ukoliko se sumnja na veliko fetomaternalno krvarenje (volumen krvarenja >4mL Rh(D)-pozitivne krvi fetusa), npr. u slučaju kod fetalne/neonatalne anemije ili intrauterine smrti fetusa, potrebno je odrediti stepen krvarenja pogodnom metodom, npr. primenom *Kleihauer-Betke* testa elucije kiselinom za detekciju fetalnog

hemoglobina (HbF) ili primenom protočne citometrije kojom se posebno detektuju Rh(D)-pozitivne crvene krvne ćelije.
Dodatne doze anti-D imunoglobulina bi prema tome trebalo primenti (10 mikrograma (50 i.j.) na 0,5 ml Rh(D)-pozitivnih crvenih krvnih zrnaca fetusa ili na 1 mL Rh(D)-pozitivne krvi fetusa).

Inkompatibilne transfuzije crvenih krvnih ćelija (engl. *red blood cells*, RBCs) kod Rh(D) negativnih pacijenata
Preporučena doza je 20 mikrograma (100 i.j.) anti-D imunoglobulina na 2mL primljene transfuzije Rh(D)-pozitivne krvi ili na 1mL primljenog Rh(D)-pozitivnog koncentrata eritrocita. Odgovarajuću dozu je potrebno odrediti uz konsultaciju sa specijalistom transfuziologom. Testovi za praćenje Rh(D)-pozitivnih crvenih krvnih ćelija treba da se ponavljaju svakih 48 sati, a primenu anti-D imunoglobulina treba nastaviti sve dok se Rh pozitivne crvene krvne ćelije potpuno ne uklone iz cirkulacije. Najveća doza od 3000 mikrograma (15000 i.j.) je dovoljna čak iako je transfuzijom dato više od 300 ml Rh(D)-pozitivne krvi ili 150 ml Rh(D)-pozitivnih koncentrovanih eritrocita. Međutim, zbog mogućeg rizika od hemolize, preporučuje se da se ne prelazi doza od 3000 mikrograma (15000 i.j.).

Preporučuje se intravenska primena jer se tako odmah postižu dovoljno velike koncentracije u plazmi.

Ako se lek primenjuje intramuskularno, velike doze treba primenjivati u toku nekoliko dana.

Preporučene doze za prevenciju Rh (D) izoimunizacije navedene su u sledećoj tabeli:

Indikacija	**Vreme primene**	**Doza**
Profilaksa pre porođaja:		
Planirana profilaksa pre porođaja	Između 28. i 30. nedelje trudnoće	300 mikrograma (1500 i.j.) kao jedna doza
Profilaksa pre porođaja kod pratećih komplikacija u toku trudnoće	U roku od 72 sata od komplikacije	300 mikrograma (1500 i.j.) kao jedna doza†
Profilaksa nakon porođaja:	U roku od 72 sata od rođenja	300 mikrograma (1500 i.j.) kao jedna doza†
Veliko fetomaternalno krvarenje (> 4 ml)	U roku od 72 sata od komplikacije	300 mikrograma (1500 i.j.) kao jedna doza ***plus*:** • 10 mikrograma (50 i.j.) na 0,5 ml Rh(D)-pozitivnih crvenih krvnih ćelijafetusa ili • 10 mikrograma (50 i.j.) na 1 ml Rh(D)-pozitivne krvi fetusa
Inkompatibilne transfuzije	U roku od 72 sata od izlaganja	• 10 mikrograma (50 i.j.) na 0, • 5 ml primljenog Rh(D)-pozitivnog koncentrata eritrocita ili • 10 mikrograma (50 i.j.) na 1 ml primljene transfuzije Rh(D)-pozitivne krvi

† Možda će biti neophodno da se poveća doza leka Rhophylac 300 ako su pacijenti izloženi > 15 ml Rh (D)-pozitivnih fetalnih eritrocita. U ovom slučaju, sledite smernice doziranja za veliko fetomaternalno krvarenje.

Pedijatrijska populacija
S obzirom da doziranje u slučaju inkompatibilne transfuzije zavisi od primljene zapremine Rh(D) pozitivne krvi ili Rh(D) pozitivnog RBC koncentrata, smatra se da se preporučena doza za decu i adolescente (0-18 godina) ne razlikuje od doze za odrasle. Međutim, odgovarajuća doza treba da se odredi u dogovoru sa lekarom, specijalistom transfuziologije.

Stariji pacijenti
S obzirom da doziranje u slučaju inkompatibilne transfuzije zavisi od volumena Rh(D) pozitivne krvi ili Rh(D)-pozitivnog koncentrata crvenih krvnih ćelija datih transfuzijom, smatra se da preporučena doza kod starijih pacijenata (≥ 65 godina) ne treba da bude različita u odnosu na dozu kod odraslih. Odgovarajuća doza se mora odrediti u dogovoru sa specijalistom transfuziologije.

Način primene:

Kao i kod drugih krvnih proizvoda, pacijente treba posmatrati najmanje 20 minuta posle primene leka Rhophylac 300.

Primenjuje se sporom intravenskom ili intramuskularnom injekcijom.

Ukoliko je potrebno velike doze (> 2ml za decu ili > 5ml za odrasle), a primeniti intramuskularnom injekcijom, preporučuje se primena u podeljenim dozama na različitim mestima na telu.

Ukoliko je intramuskularna injekcija kontraindikovana (u slučaju poremećaja krvarenja), lek Rhophylac 300 treba primeniti intravenski.

Gojaznost:
Kod pacijenata sa indeksom telesne mase (engl. *body mass index*, BMI) ≥30 treba razmotriti intravensku primenu leka (videti odeljak 4.4).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
Preosetljivost na imunoglobuline humanog porekla.
Intramuskularna primena je kontraindikovana kod osoba sa teškom trombocitopenijom ili drugim poremećajima hemostaze.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kod primene posle porođaja, anti-D imunoglobulin se daje majci. Ne sme se davati novorođenčetu.

Proizvod nije namenjen Rh(D)-pozitivnim osobama, niti osobama koje su već imunizovane Rh(D) antigenom.

Preosetljivist
Alergijske reakcije na anti-D imunoglobulin se mogu javiti čak i kod pacijenata koji su tolerisali prethodnu primenu leka. Pacijenti moraju da budu informisani o ranim znacima reakcija preosetljivosti uključujući koprivnjaču, generalizovanu urtikariju, stezanje u grudima, zviždanje, hipotenziju i anafilaksu. Način lečenja zavisi od prirode i ozbiljnosti neželjenog dejstva. U slučaju šoka, razmatraju se važeći medicinski standardi lečenja šoka. Ako se pojave simptomi alergijske ili anafilaktičke reakcije, potrebno je odmah prekinuti primenu leka.

Utvrđeno je da je koncentracija IgA u leku Rhophylac 300 ispod koncentracije, koja je granica detekcijo od 5 mikrograma/ml. Ipak, proizvod može da sadrži IgA u tragovima. Iako se anti-D imunoglobulin uspešno koristi u terapiji kod pojedinih pacijenata sa deficijencijom IgA, takvi pacijenti mogu da razviju antitela na IgA, usled čega može doći do pojave anafilaktičke reakcije nakon primene komponenata krvi koje sadrže

IgA. Lekar stoga mora da proceni korist terapije lekom Rhophylac 300 u odnosu na mogući rizik od nastajanja reakcija preosetljivosti.

Hemolitičke reakcije
Kod pacijenata koji su primili inkompatibilne transfuzije ili su primili velike doze anti D-imunoglobulina potrebno je pratiti kliničke i biološke parametre zbog rizika od hemolitičke reakcije.

Gojaznost
Postoje izveštaji da je intramuskularna upotreba leka Rhophylac 300 kod pacijenata sa indeksom telesne mase (BMI) ≥30 udružena sa povećanim rizikom od izostanka efikasnosti. Stoga, kod pacijenata sa BMI ≥30 treba razmotriti intravensku primenu.

Informacije o bezbednosti primene u pogledu mogućnosti prenosa infekcije:
Standardne mere prevencije infekcija koje potiču od upotrebe medicinskih proizvoda pripremljenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju selekciju donora, skrining individualnih donacija i pulova plazme na specifične markere infekcija i primenu efektivnih koraka u proizvodnji kojima se inaktiviraju/uklanjaju virusi. Uprkos tome, kada se primenjuje medicinski proizvod pripremljen iz ljudske krvi ili plazme, ne može se potpuno isključiti mogućnost prenošenja infektivnih agenasa. Ovo se takođe odnosi i na nepoznate viruse ili neočekivane viruse, kao i ostale patogene.

Mere koje se preduzimaju su efikasne kod virusa sa omotačem kao što je virus humane imunodeficijencije (HIV), hepatitis B virus (HBV) i hepatitis C virus (HCV), a mogu imati ograničenu efikasnost kod virusa bez omotača kao što je hepatitis A (HAV) i parvovirus B19.

Postoji uverljivo kliničko iskustvo u vezi sa izostankom prenosa hepatitisa A ili parvovirusa B19 sa imunoglobulinama, a pretpostavlja se i da sadržaj antitela daje važan doprinos bezbednosti od virusa.

Strogo je preporučeno da se svaki put kada se lek Rhophylac 300 primeni, zabeleži ime pacijenta i broj serije leka, kako bi se održala veza između pacijenta i serije leka.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama
Lek Rhophylac 300 sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po špricu, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Vakcine koje sadrže žive atenuisane viruse
Aktivnu imunizaciju vakcinama koje sadrže žive viruse (npr. male boginje, zauške, rubeola ili varičela) treba odložiti do 3 meseca nakon poslednje primene anti-D imunoglobulina, budući da efikasnost vakcine živih virusa u suprotnom može biti smanjena.

Ako je potrebno dati anti-D imunoglobulin u periodu od 2 do 4 nedelje nakon primene vakcine koja sadrži žive viruse, efikasnost takve vakcinacije može biti smanjena.

Uticaj na serološke testove
Nakon primene injekcije imunoglobulina prolazno povećanje pasivno prenesenih antitela u krv pacijenta može rezultirati lažno pozitivnim rezultatima seroloških testova.

Pasivni prenos antitela na antigene eritrocita, npr. A, B, Rh(C), Rh(D) može interferirati sa nekim serološkim testovima za antitela na crvena krvna zrnca, na primer antiglobulinski test (*Coombs*-ovtest) posebno kod Rh(D) pozitivnih novorođenčadi, čije majke su primile profilaksu pre porođaja.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost
Nisu sprovedene studije u kojima je ispitivan uticaj leka Rhophylac 300 na plodnost životinja.

Ipak, klinička iskustva sa humanim anti-D imunoglobulinom ukazuju da ne treba očekivati štetne uticaje na plodnost.

Trudnoća
Ovaj lek je namenjen za upotrebu u toku trudnoće.
Na osnovu kliničkih podataka dobijenih iz studija sprovedenih sa 432 trudnice koje su pre porođaja primale lek Rhophylac 300, nije bilo prijavljenih neželjenih događaja kod dece koje su ove žene rodile.

Dojenje
Ovaj lek se može koristiti u toku dojenja.
Imunoglobulini se izlučuju u majčino mleko. Nisu zabeležene neželjene reakcije leka kod dece od 256 žena koje su primile lek Rhophylac 300 u dozi od 300 mikrograma posle porođaja, niti kod dece od 139 žena koje su nakon porođaja primile lek Rhophylac 300 u dozi od 200 mikrograma.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Rhophylac 300 nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila
Najozbiljnije neželjene reakcije zapažene tokom terapije su preosetljivost ili alergijske reakcije koje retko mogu dovesti do naglog pada krvnog pritiska i anafilaktičkog šoka, čak i kada pacijent prilikom prethodne terapije nije pokazao preosetljivost. Kada se anti-D imunoglobulini primene intramuskularno, mogu se javiti bol i osetljivost na mestu primene injekcije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija
Navedene neželjene reakcije zabeležene su kod 592 pacijenta u kliničkim studijama, kao i na osnovu iskustva nakon stavljanja leka u promet. Zbirna tabela, predstavljena u nastavku, je prikazana u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa i preporučenim terminima (eng, *System Organ Classification*, SOC and Preferred Term, PT).

Učestalost ispoljavanja neželjenih reakcija je opisana na osnovu sledećih kriterijuma:

Veoma česte (≥1/10), česte (≥1/100 do <1/10), povremene (≥1/1000 do <1/100), retke (≥1/10000 do <1/1000), veoma retke (<1/10000).

Klasa sistema organa (SOC, MedDRA)	**Neželjene reakcije**	**Učestalost**
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost, anafilaktički šok	Retko
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Povremeno
Kradiološki poremećaji	Tahikardija	Retko
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija	Retko
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispneja	Retko
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina, povraćanje	Retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Reakcije na koži, eritem, svrab	Povremeno
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artalgija	Retko
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Povišena telesna temperatura, malaksalost, jeza	Povremeno
	Na mestu primene injekcije: otok, bol, eritem, induracija, osećaj toplote, svrab, osip	Retko

Bilo je spontanih prijava slučajeva pojave teške intravaskularne hemolize kada je anti (D) primenjen intravenski Rh (D) pozitivnim pacijentima sa primarnom imunom trombocitopenijskom purpurom (ITP). Prijavljena je i hemoliza sa smrtnim ishodom. Tačna učestalost ove neželjene reakcije nije poznata.

Za informacije o bezbednosti u odnosu na mogućnost prenosa infekcije, pogledati odeljak 4.4.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju. Posledice predoziranja nisu poznate.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunoserumi i imunoglobulini; specifični immunoglobulini;

ATC šifra: J06BB01

Mehanizam dejstva
Lek Rhophylac 300 sadrži specifična antitela (IgG) na Rh(D) antigen humanih eritrocita. Takođe, može sadržati antitela na druge Rh antigene, npr. anti-Rh C antitela.

Tokom trudnoće, a naročito tokom porođaja, crvena krvna zrnca fetusa mogu da pređu u cirkulaciju majke. Kada je majka Rh(D)-negativna, a fetus Rh(D)-pozitivan, žena može da postane imunizovana na Rh(D)-antigen i da proizvodi Rh(D)-antitela koja bi prošla placentu i izazvala hemolitičku bolest novorođenčeta. Pasivna imunizacija anti-D imunoglobulinom prevenira Rh(D)-imunizaciju u više od 99% slučajeva kod kojih je neophodna doza anti-D imunoglobulina primenjena na vreme, tj. ubrzo nakon izlaganja Rh(D) pozitivnim crvenim krvnim zrncima fetusa.

Nije poznat mehanizam kojim anti-D imunoglobulin suprimira imunizaciju Rh(D)-pozitivnim eritrocitima. Supresija može biti povezana sa eliminacijom eritocita iz cirkulacije pre nego što stignu do imunokompetentnih mesta ili se supresija javlja zbog kompleksnijih mehanizama koji uključuju prepoznavanje stranog antigena i predstavljanje antigena od strane odgovarajućih ćelija na odgovarajućim mestima u prisustvu ili odsustvu antitela.

Farmakodinamski efekti
Prevencija Rh(D) izoimunizacije
Kod Rh(D)-negativnih zdravih dobrovoljaca muškog pola i intravenska i intramuskularna primena 200 mikrograma (1000 i.j.) leka Rhophylac 300, 48 sati nakon injekcije 5mL Rh(D) pozitivnih eritrocita, izazvala je potpun nestanak Rh(D) pozitivne krvi u roku od 24 sata. Intravenska primena leka Rhophylac 300 odmah izaziva nestanak Rh(D)-pozitivnih eritrocita, a početak uklanjanja Rh(D)-pozitivnih eritrocita pri

intramuskularnoj primeni je odložen, budući da anti-D IgG prvo mora da se resorbuje sa mesta primene. U proseku, 70% injektovanih Rh(D)-pozitivnih eritrocita se ukloni iz krvi 2 sata nakon intravenske primene leka Rhophylac 300. Posle intramuskularne primene, sličan procenat uklonjenih Rh(D)-pozitivnih eritrocita se postiže nakon 12 sati.

Osim toga, efikasnost, bezbednost i farmakokinetika leka Rhophylac 300 su potvrđeni rezultatima iz tri kliničke studije kod trudnih žena.
U jednoj kliničkoj studiji lek Rhophylac 300 u dozi od 200 mikrograma (1000 i.j.) je primenjeno kod 139 pacijentkinja nakon porođaja. U druge dve kliničke studije, dozu od 300 mikrograma (1500 i.j.) je primilo pre porođaja 408 pacijentkinja i 256 posle rođenja Rh(D)-pozitivnih beba. Ni jedna od pacijentkinja koja je bila uključena u ove studije nije razvila antitela na Rh(D)-antigen.
U kliničkim studijama sa lekom Rhophylac 300, 207 pacijentkinja su pre porođaja primile dozu leka Rhophylac 300 intravenski, a 201 pacijentkinja ga je primila intramuskularno. U više od 99% slučajeva, način primene leka pre i posle porođaja je bio isti.

Nisu sprovedene kliničke studije sa dozama, koje su niže od 200 mikrograma (1000 i.j.).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost leka Rhophylac 300 nisu utvrđene u kliničkim studijama u pedijatrijskoj populaciji nakon inkompatibilne transfuzije Rh(D) pozitivne krvi ili drugih proizvoda koji sadrže Rh(D)-pozitivne crvene krvne ćelije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija i distribucija
Bioraspoloživost humanog anti-D imunoglobulina nakon intravenske primene je kompletna i trenutna.
IgG se brzo distribuira između plazme i ekstravaskularne tečnosti.

Humani anti-D imunoglobulin nakon intramuskularne primene se sporo resorbuje u cirkulaciju primaoca i dostiže maksimum nakon 2 do 3 dana.

Eliminacija
Humani anti-D imunoglobulin ima poluvreme eliminacije od 3 do 4 nedelje. Ovo poluvreme eliminacije može varirati individualno od pacijenta do pacijenta.

IgG i IgG-kompleksi se razgrađuju u ćelijama retikuloendotelnog sistema.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Zbog indukcije i interferencije sa antitelima, postoje ograničeni pretklinički podaci za anti-D imunoglobulin.
Ispitivanje toksičnosti nakon ponovljenog doziranja i embrio-fetalne toksičnosti nije sprovedeno jer je nepraktično za izvođenje.
Nije ispitivan potencijalni mutageni efekat imunoglobulina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

albumin, humani
glicin
natrijum-hlorid
sirćetna kiselina 1M (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: lek upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temparaturi od 2ºC do 8ºC). Ne zamrzavati.
Lek se ne sme koristiti nakon isteka roka upotrebe koji je naznačen na spoljašnjem pakovanju.
Čuvati špric u originalnom blister pakovanju i u spoljašnjem kartonskom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.
Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric (staklo tipa I) u kojem se nalazi 2ml rastvora za injekciju koji sadrži 300 mikrograma odnosno 1500 i.j. anti-D imunoglobulina.

Intermedijerno pakovanje je blister (providan plastičan kontejner zatvoren papirnom folijom) u kojem se nalazi 1 napunjen injekcioni špric sa 2 ml rastvora za injekciju (1 x 2 ml) i 1 injekciona igla.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister (sa 1 napunjenim injekcionim špricom i 1 injekcionom iglom) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek Rhophylac 300 treba zagrejati do sobne temperature (25 °C) pre upotrebe.
Pre primene, lek Rhophylac 300 treba vizuelno pregledati na prisustvo čestica i promenu boje.
Nemojte koristiti rastvore koji su zamućeni ili sadrže rezidue (depozite, čestice).
Lek Rhophylac 300 je namenjen za jednokratnu upotrebu (jedan špric-jedan pacijent).
Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMA SWISS, D.O.O., BEOGRAD
Batajnički drum 5A, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 002399611 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 10.03.2010.
Datum poslednje obnove dozvole: 20.02.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2026.