

## CSL Behring

### Rhophylac® 300 µg / 2 ml Solución inyectable en jeringa prellenada

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rhophylac® 300

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

a. Principio activo

Inmunoglobulina humana anti-D\*.

El producto contiene un máximo de 30 mg/ml de proteína plasmática humana, de los cuales 10 mg/ml corresponden a albúmina humana que actúa como estabilizador. Como mínimo el 95% de las proteínas plasmáticas restantes son IgG. La distribución de las subclases de IgG (valores aproximados) es la siguiente: IgG<sub>1</sub> 84,1%, IgG<sub>2</sub> 7,6%, IgG<sub>3</sub> 8,1%, IgG<sub>4</sub> 1,0%. El contenido de IgA en Rhophylac no supera los 5 µg/ml.

\*Producido a partir de plasma de donantes humanos.

b. Excipientes

Albúmina humana 10 mg/ml  
Glicina 20,6 mg/ml  
Cloruro de sodio ≤ 250 mmol/l

Rhophylac no contiene conservantes.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO POR UNIDAD

Solución para inyección intravenosa o intramuscular en una jeringa precargada.

Cada 2 ml de solución en una jeringa precargada contienen:

1500 UI (300 µg) de inmunoglobulina G (IgG) humana anti-D, lo que representa una concentración de 750 UI (150 µg) por ml.

Rhophylac es una solución de inmunoglobulina transparente, entre incolora y de color amarillo pálido. La solución es ligeramente hipertónica. Rhophylac tiene una osmolalidad de al menos 240 mOsmol/kg.

#### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS / APLICACIONES POTENCIALES

**Profilaxis de la inmunización Rh(D) en mujeres Rh(D) negativas**

**Profilaxis preparto:**

- Profilaxis prepunto prevista
- Aborto o amenaza de aborto, embarazo ectópico o mola hidatídica
- Hemorragia transplacentaria (HTP) como consecuencia de una hemorragia prepunto (HPP), amniocentesis, toma de muestras de las vellosidades corionicas o intervenciones ginecológicas, como versión céfalo externa o trauma abdominal.

**Profilaxis postparto:**

- Parto de bebés Rh(D) positivos (D, D<sub>débil</sub>, D<sub>parcial</sub>)

Se asume un embarazo Rh(D) incompatible si el feto/bebé es Rh(D) positivo o Rh(D) desconocido, o si el padre es Rh(D) positivo o Rh(D) desconocido.

**Tratamiento de personas Rh(D) negativas después de recibir transfusiones incompatibles de sangre Rh(D) positiva u otros productos que contengan eritrocitos**

#### 5. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Los esquemas posológicos que se recomiendan están basados en los ensayos clínicos con Rhophylac. Sin embargo, deberán considerarse las pautas profesionales para el uso de IgG anti-D de aplicación específica de cada país.

Se debe determinar la dosis de inmunoglobulina anti-D conforme al nivel de exposición a eritrocitos Rh(D) positivos y en función del conocimiento de que 0,5 ml de concentrado de eritrocitos Rh(D) positivos o 1 ml de sangre Rh(D) positiva se neutraliza en aproximadamente 10 µg (50 UI) de inmunoglobulina anti-D.

#### Posología

**Profilaxis de la inmunización Rh(D) en mujeres Rh(D) negativas**

- **Profilaxis prepunto:** La posología recomendada es una dosis única de 300 µg (1500 UI), administrada mediante inyección intravenosa o intramuscular.

– Profilaxis prepunto prevista:

- Una sola dosis de 300 µg entre las 28 y 30 semanas de gestación.
- Profilaxis antenatal en las siguientes complicaciones del embarazo: Deben administrarse 300 µg mediante inyección intravenosa o intramuscular tan pronto como sea posible en un plazo de 72 horas después del acontecimiento de riesgo. En caso de que se supere el límite de 72 horas, la administración de Rhophylac debe realizarse de todos modos. Si es necesario, la administración de IgG anti-D debe repetirse cada 6 a 12 semanas hasta el momento del parto.

- **Profilaxis postparto:** Deben administrarse 300 µg por vía intravenosa o intramuscular tan pronto como sea posible en un plazo de 72 horas tras el parto de un neonato Rh(D) positivo (D, D<sub>débil</sub>, D<sub>parcial</sub>). En caso de que se supere el límite de 72 horas, la administración de Rhophylac debe realizarse de todos modos. La dosis postparto debe administrarse incluso cuando se haya administrado una dosis como profilaxis prepunto y aun si se puede demostrar la presencia de actividad residual de la profilaxis prepunto en el suero materno.

Si se sospecha de una gran hemorragia materno-fetal (mayor de 4 ml [0,7–0,8% de las mujeres]), como, por ejemplo, en el caso de anemia fetal o muerte fetal intrauterina, se debe determinar la extensión de la misma con un método adecuado, como la prueba de Kleihauer-Betke, y deberán administrarse dosis adicionales de inmunoglobulina anti-D (20 µg/100 UI por cada ml de eritrocitos fetales) según esté indicado.

#### Transfusiones incompatibles de eritrocitos en pacientes Rh(D) negativos

La dosis recomendada es de 20 µg (100 UI) de inmunoglobulina anti-D por cada 2 ml de sangre Rh(D) positiva transfundida o por cada ml de concentrado de eritrocitos. Deberá determinarse la dosis adecuada consultándose con un especialista en transfusiones sanguíneas. Se deben realizar análisis de seguimiento para eritrocitos Rh(D) positivos cada 48 horas y administrar anti-D adicional hasta que se hayan depurado totalmente todos los eritrocitos Rh(D) positivos de la circulación. Se recomienda la administración intravenosa pues esto permitirá obtener niveles plasmáticos adecuados inmediatamente. Si se administra por vía intramuscular una dosis elevada, esta deberá fraccionarse en varios días. Una dosis máxima de 3000 µg (15000 IU) es suficiente en los casos de una gran transfusión incompatible, independientemente de si el volumen de sangre Rh(D) positiva transfundida es mayor de 300 ml.

#### Población pediátrica

Dado que la posología en caso de transfusión incompatible depende del volumen de sangre Rh(D) positiva o del concentrado eritrocitario transfundido, la dosis recomendada en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) no se considera diferente a la de los adultos. Sin embargo, deberá determinarse la dosis adecuada consultándolo con un especialista en transfusiones sanguíneas.

#### Población de edad avanzada

Dado que la posología en caso de transfusión incompatible depende del volumen de sangre Rh(D) positiva o del concentrado eritrocitario transfundido, la dosis recomendada en niños y adolescentes (0–18 años) no se considera diferente a la de los adultos. Sin embargo, deberá determinarse la dosis adecuada consultándolo con un especialista en transfusiones sanguíneas.

#### Método de administración

Al igual que con todos los productos sanguíneos, los pacientes deberán observarse durante al menos 20 minutos después de la administración de Rhophylac.

Rhophylac puede administrarse mediante inyección intravenosa lenta o intramuscular.

En casos de trastornos hemorrágicos en los que la aplicación intramuscular esté contraindicada, Rhophylac deberá administrarse por vía intravenosa. Si se requieren dosis elevadas (> 5 ml) y se opta por la administración intramuscular, se recomienda fraccionar la dosis y administrarla en diferentes sitios.

#### Pacientes con sobre peso

En los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 debe considerarse la administración intravenosa (véase la sección «Advertencias y precauciones»).

#### 6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de Rhophylac (véase la sección «Composición cualitativa y cuantitativa»).

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas.

La administración intramuscular está contraindicada en pacientes con trombocitopenia grave u otros trastornos de la hemostasia.

#### 7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Después del parto, la administración de inmunoglobulina anti-D está destinada a la madre. No debe administrarse al neonato.

El producto no debe usarse en pacientes Rh(D) positivos ni en los pacientes ya inmunizados contra el antígeno Rh(D).

#### Hipersensibilidad / Anafilaxia

Pueden presentarse reacciones alérgicas a la inmunoglobulina anti-D incluso en pacientes que hayan tolerado previamente las administraciones. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos prematuros de una reacción de hipersensibilidad, que incluyen habones, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. El tratamiento a instaurar depende de la naturaleza y gravedad del efecto adverso. En caso de choque anafiláctico, deberán seguirse las medidas estándar vigentes para su tratamiento. De presentarse síntomas de una reacción alérgica o anafiláctica se interrumpirá de inmediato la administración.

La concentración de IgA en Rhophylac es inferior al límite de detección de 5 µg/ml. Sin embargo, el producto puede contener trazas de IgA. Aunque la inmunoglobulina anti-D se ha utilizado con éxito en el tratamiento de pacientes que podrían desarrollar anticuerpos contra la IgA, pueden presentar reacciones anafilácticas después de la administración de componentes sanguíneos que contienen IgA. Por lo tanto, el médico responsable del tratamiento debe sospechar el beneficio del tratamiento con Rhophylac frente al riesgo potencial de desarrollar reacciones de hipersensibilidad.

#### Reacciones hemolíticas

A los pacientes que se les administre una transfusión incompatible que reciban dosis muy grandes de inmunoglobulina anti-D se les debe supervisar clínicamente y mediante la determinación de parámetros biológicos debido al riesgo de que se manifieste una reacción hemolítica.

#### Obesidad

Se han observado casos en los que la administración intramuscular de Rhophylac a pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 se asocia a un riesgo de falta de eficacia. Por este motivo, debe considerarse la administración intravenosa en el caso de los pacientes con un IMC ≥ 30.

#### Información sobre seguridad en relación con agentes transmisibles

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de donantes, el análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para inactivar/eliminar virus de forma eficaz. A pesar de esto, no se puede excluir completamente la posibilidad de que se transmitan agentes infecciosos al administrar medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos. Esto incluye también virus y otros agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Estas medidas se consideran eficaces para virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC). Estas medidas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos, como el de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas revela ausencia de transmisión del virus de la hepatitis A o el parvovirus B19, por lo que se asume que el contenido en anticuerpos representa una contribución importante a la seguridad vírica.

A fin de mantener la trazabilidad del producto, se recomienda encarecidamente dejar constancia del nombre del medicamento y número de lote administrado cada vez que se administre Rhophylac a un paciente.

#### 8. INTERACCIONES

##### Vacunas de virus vivos atenuados

La inmunización activa con vacunas de virus vivos (p. ej., paperas, sarampión, rubéola y varicela) deberá posponerse hasta 3 meses después de la última administración de inmunoglobulina anti-D, ya que puede disminuir la eficacia de estas vacunas. Si se debe administrar inmunoglobulina anti-D de 2 a 4 semanas después de la vacunación con virus vivos, la eficacia de estas vacunas puede disminuir.

##### Interferencia en las pruebas serológicas

Después de la administración de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de los distintos anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede dar lugar a falsos positivos en pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos de eritrocitos, como A, B, C, D puede interferir en algunos análisis serológicos para anticuerpos de eritrocitos como el de antiglobulina (prueba de Coombs), especialmente en los neonatos Rh(D) positivos cuyas madres hayan recibido profilaxis de prepunto.

#### 9. EMBARAZO Y LACTANCIA

Este medicamento se emplea durante el embarazo y tras el parto.

Este medicamento puede utilizarse durante la lactancia.

#### 10. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Rhophylac no influye sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### 11. REACCIONES ADVERSAS

##### Resumen del perfil de seguridad

Con la administración intramuscular de inmunoglobulinas anti-D se puede presentar dolor local y molestia en el lugar de la administración.

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han observado en 592 pacientes participantes en ensayos clínicos, así como en la experiencia posterior a la comercialización. La siguiente tabla muestra un resumen categorizado según la clasificación de órganos y sistemas definida en el MedDRA. La frecuencia de cada reacción se ha evaluado de acuerdo con los siguientes criterios: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/10.000), muy raras (< 1/10.000).

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa (RA)	Frecuencia de la RA
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, choque anafiláctico	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Rara
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción cutánea, eritema, prurito	Poco frecuente
Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, malestar general, escalofrío	Poco frecuente
	Lugar de la inyección: hinchazón, dolor, eritema, induración, calor, prurito, erupción	Rara

Se ha comunicado de forma espontánea hemólisis intravascular grave con la administración intravenosa de anti-D a pacientes con PTI, Rh(D) positivos. Se han informado casos de hemólisis con consecuencia de muerte.

La frecuencia exacta de esta reacción adversa es de naturaleza desconocida.

Para consultar la información de seguridad con respecto a los agentes transmisibles, ver la sección «Advertencias y precauciones».

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

## CSL Behring

### Rhophylac® 300 µg / 2 ml Solution for injection in pre-filled syringe

#### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rhophylac® 300

#### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

##### a. Active substance

Human Anti-D Immunoglobulin\*.

The product contains a maximum of 30 mg/ml of human plasma proteins of which 10 mg/ml is human albumin as stabiliser. At least 95% of the other plasma proteins are IgG. Distribution of the IgG subclasses (approximate values): IgG, 84.1%, IgG, 7.6%, IgG, 8.1%, IgG, 1.0%.

Rhophylac contains not more than 5 micrograms/ml IgA.

\*Produced from the plasma of human donors.

##### b. Excipients

Human albumin	10 mg/ml
Glycine	20.6 mg/ml
Sodium chloride	≤ 250 mmol/l

Rhophylac contains no preservatives.

#### 3. PHARMACEUTICAL FORM AND UNIT CONTENT OF ACTIVE INGREDIENT

Solution for intravenous or intramuscular injection in a pre-filled syringe. Each 2 ml solution in a pre-filled syringe contains:

Human anti-D immunoglobulin G (IgG) 1,500 IU (300 micrograms) corresponding to a concentration of 750 IU (150 micrograms) per ml.

Rhophylac is a clear, colourless to pale yellow immunoglobulin solution. The solution is slightly hypertonic. Rhophylac has an osmolality of at least 240 mOsmol/kg.

#### 4. INDICATIONS / POTENTIAL APPLICATIONS

##### Prevention of Rh(D) immunisation in Rh(D)-negative women

###### Antepartum prophylaxis:

- Planned antepartum prophylaxis
- Abortion/threatened abortion, ectopic pregnancy or hydatidiform mole
- Transplacental haemorrhage resulting from antepartum haemorrhage, amniocentesis, chorionic biopsy or obstetric manipulative procedures e.g. external version, or abdominal trauma.

###### Postpartum prophylaxis:

- delivery of a Rh(D)-positive (D, D<sub>weak</sub>, D<sub>partial</sub>) baby
- An Rh(D) incompatible pregnancy is assumed if the fetus/baby is either Rh(D) positive or Rh(D) unknown or if the father is either Rh(D) positive or Rh(D) unknown.

##### Treatment of Rh(D)-negative persons after incompatible transfusions of Rh(D)-positive blood or other products containing red blood cells

#### 5. POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION

The following dose schedules are recommended based on the clinical studies performed with Rhophylac, however consideration must be given to professional guidelines for the use of anti-D IgG in the individual country of application.

The dose of anti-D immunoglobulin should be determined according to the level of exposure to Rh(D) positive RBCs and based on the knowledge that 0.5 ml of packed Rh(D) positive RBCs or 1 ml of Rh(D) positive blood is neutralised by approximately 10 micrograms (50 IU) of anti-D immunoglobulin.

##### Dosage

###### Prevention of Rh(D) immunisation in Rh(D)-negative women

- **Antepartum prophylaxis:** The recommended dose is a single dose of 300 micrograms (1,500 IU) administered by intravenous or intramuscular injection.

###### – Planned antepartum prophylaxis:

- A single dose of 300 micrograms at 28 to 30 weeks of gestation.
- Antenatal prophylaxis following complications of pregnancy:

300 micrograms should be administered by intravenous or intramuscular injection as soon as possible within 72 hours after the at-risk event. If the 72-hour limit is exceeded, Rhophylac should be administered anyway. If necessary, administration of anti-D IgG should be repeated every 6 to 12 weeks until the time of delivery.

• **Postpartum prophylaxis:** 300 micrograms (1500 IU) should be administered as soon as possible within 72 hours of delivery of an Rh(D) positive (D, D<sub>weak</sub>, D<sub>partial</sub>) infant, by the intravenous or intramuscular route. If the 72-hour limit is exceeded, Rhophylac should be administered anyway. The postpartum dose must be given even when antepartum prophylaxis has been administered and even if residual activity from antepartum prophylaxis can be demonstrated in maternal serum.

If a large foeto-maternal haemorrhage (greater than 4 ml (0.7% to 0.8% of women)) is suspected, e.g., in the event of foetal anaemia or intrauterine foetal death, its extent should be determined by a suitable method, e.g. Kleihauer-Betke test, and additional doses of anti-D should be administered as indicated (20 micrograms/100 IU for each 1 ml of foetal red blood cells).

###### Incompatible transfusions of RBCs in Rh(D) negative patients

The recommended dose is 20 micrograms (100 IU) anti-D immunoglobulin per 2 ml of transfused Rh(D)-positive blood or per 1 ml of erythrocyte concentrate. The appropriate dose should be determined in consultation with a specialist in blood transfusion. Follow-up tests for Rh(D) positive RBCs should be done every 48 hours and further anti-D administered until all Rh(D) positive RBCs have cleared from the circulation. The intravenous route of administration is recommended as it will achieve adequate plasma levels immediately. If given by intramuscular administration the large doses should be administered over a period of several days. A maximum dose of 3,000 micrograms (15000 IU) is sufficient in the case of larger incompatible transfusions independent of whether the transfusion volume is greater than 300 ml of Rh(D)-positive blood.

##### Paediatric population

As the posology in case of incompatible transfusion depends on the volume of Rh(D) positive blood or RBC concentrate transfused, the recommended dose in elderly patients (≥ 65 years of age) is not considered to be different to that of adults. However, the appropriate dose should be determined in consultation with a specialist in blood transfusion.

##### Method of administration

As with all blood products, patients should be observed for at least 20 minutes following administration of Rhophylac.

Rhophylac can be administered by slow intravenous or intramuscular injection.

In case of haemorrhagic disorders where intramuscular injections are contraindicated, Rhophylac should be administered intravenously. If large doses (> 5 ml) are required and intramuscular injection is chosen, it is advisable to administer them in divided doses at different sites.

##### Overweight patients

In patients with a body mass index (BMI) ≥ 30 intravenous administration should be considered (see section "Warnings and precautions").

#### 6. CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients of Rhophylac (see section "Qualitative and quantitative composition").

Hypersensitivity to human immunoglobulins.

The intramuscular route is contraindicated in persons with severe thrombocytopenia or other disorders of haemostasis.

#### 7. WARNINGS AND PRECAUTIONS

In the case of postpartum use, anti-D immunoglobulin is intended for maternal administration. It should not be given to the newborn infant.

The product is neither intended for use in Rh(D)-positive individuals nor for individuals already immunised to Rh(D) antigen.

##### Hypersensitivity / Anaphylaxis

Allergic responses to anti-D immunoglobulin may occur even in patients who have tolerated previous administrations. Patients should be informed of the early signs of hypersensitivity reactions including hives, generalised urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypotension and anaphylaxis. The treatment required depends on the nature and severity of the side effect. In case of shock, the current medical standards for treatment of shock should be observed. If symptoms of allergic or anaphylactic type reactions occur, immediate discontinuation of the administration is required.

The concentration of IgA in Rhophylac was found to be below the detection limit of 5 micrograms/ml. Nevertheless, the product may contain trace amounts of IgA. Although anti-D immunoglobulin has been used successfully to treat selected IgA deficient patients, individuals who are deficient in IgA have the potential for developing IgA antibodies and may have anaphylactic reactions after administration of blood components containing IgA. The physician must therefore weigh the benefit of treatment with Rhophylac against the potential risks of hypersensitivity reactions.

##### Haemolytic reactions

Patients in receipt of an incompatible transfusion who receive very large doses of anti-D immunoglobulin should be monitored clinically and by biological parameters because of the risk of haemolytic reaction.

##### Obesity

There have been reports that the intramuscular administration of Rhophylac in patients with a body mass index (BMI) ≥ 30 is associated with a risk of lack of efficacy. Therefore, in patients with a BMI ≥ 30 intravenous administration should be considered.

##### Information on safety with respect to transmissible agents

Standard measures to prevent infections resulting from the use of medicinal products prepared from human blood or plasma include selection of donors, screening of individual donations and plasma pools for specific markers of infection and the inclusion of effective manufacturing steps for the inactivation/removal of viruses. Despite this, when medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of transmitting infective agents cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens.

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV). They may be of limited value against non-enveloped viruses such as hepatitis A (HAV) or parvovirus B19.

There is reassuring clinical experience regarding the lack of hepatitis A or parvovirus B19 transmission with immunoglobulins and it is also assumed that the antibody content makes an important contribution to the viral safety.

It is strongly recommended that every time that Rhophylac is administered to a patient, the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of the product.

#### 8. INTERACTION

##### Live attenuated virus vaccines

Active immunisation with live virus vaccines (e.g. measles, mumps, rubella or varicella) should be postponed until 3 months after the last administration of anti-D immunoglobulin, as the efficacy of the live virus vaccine may be impaired. If anti-D immunoglobulin needs to be administered within 2 to 4 weeks of a live virus vaccination, then the efficacy of such a vaccination may be impaired.

#### 9. PREGNANCY AND LACTATION

This medicinal product is used in pregnancy and postpartum.

This medicinal product can be used during breastfeeding.

#### 10. EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

Rhophylac has no influence on the ability to drive and use machines.

#### 11. UNDESIRABLE EFFECTS

##### Summary of the safety profile

When anti-D immunoglobulins are administered by the intramuscular route, local pain and tenderness can be observed at the injection site.

##### Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions have been reported from 592 patients in clinical studies and from post-marketing experience. The summary table presented below is according to the MedDRA system organ classification (SOC and Preferred Term Level). Frequency has been evaluated using the following criteria: Very common (≥ 1/10), Common (≥ 1/100 and < 1/10), Uncommon (≥ 1/1,000 and < 1/100), Rare (≥ 1/10,000 and < 1/1,000), Very rare (< 1/10,000).

Passive transmission of antibodies to erythrocyte antigens, e.g. A, B, C, D may interfere with some serological tests for red cell antibodies e.g. the antiglobulin test (Coombs' test), particularly in Rh(D) positive neonates whose mothers have received antepartum prophylaxis.

#### 12. OVERDOSE

System Organ Class	Adverse Reaction	Frequency of the Adverse Reaction
Immune system disorders	Hypersensitivity reactions, anaphylactic shock	Rare
Nervous system disorders	Headache	Uncommon
Cardiac disorders	Tachycardia	Rare
Vascular disorders	Hypotension	Rare
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea	Rare
Gastrointestinal disorders	Nausea, vomiting	Rare
Skin and subcutaneous tissue disorders	Skin reaction, erythema, pruritus	Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Rare
General disorders and administration site conditions	Fever, malaise, chills	Uncommon
	At injection site: swelling, pain, erythema, induration, warmth, pruritus, rash	Rare

There have been spontaneous reports of severe intravascular haemolysis when anti-D has been administered intravenously to Rh(D)-positive ITP patients. Haemolysis resulting in death has been reported. The exact frequency of this adverse event is not known.

For safety information with respect to transmissible agents, see section "Warnings and precautions".

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.

#### 12. OVERDOSE

No data are available on overdosage. Consequences of an overdose are not known.

#### 13. PROPERTIES / EFFECTS

ATC Code: J06BB01.

Pharmacotherapeutic group: immune sera and immunoglobulins: Anti-D (Rh) immunoglobulin.

##### Mechanism of action / Pharmacodynamics

Rhophylac contains specific IgG antibodies against the Rh(D) antigen of human erythrocytes.

During pregnancy, and especially at the time of childbirth, foetal red blood cells may enter the maternal circulation. When the woman is Rh(D)-negative and the foetus Rh(D)-positive, the woman might become immunised to the Rh(D) antigen and may produce anti-Rh(D) antibodies which cross the placenta and may cause haemolytic disease of the newborn. Passive immunisation with anti-D immunoglobulin prevents Rh(D) immunisation in more than 99% of cases provided that a sufficient dose of anti-D immunoglobulin is administered early enough after exposure to Rh(D)-positive foetal red blood cells.

The mechanism by which anti-D immunoglobulin suppresses immunisation to Rh(D)-positive red cells is not known. Suppression may be related to the clearance of the red cells from the circulation before they reach immunocompetent sites or, it may be due to more complex mechanisms involving recognition of foreign antigen and antigen presentation by the appropriate cells at the appropriate sites in the presence or absence of antibody.

In clinical studies in Rh(D)-negative healthy male volunteers, both the intravenous and intramuscular administration of Rhophylac resulted in an efficient clearance of Rh(D)-positive erythrocytes from the circulation. While the intravenous administration of Rhophylac caused an instant onset of red blood cell disappearance, the onset of elimination of red blood cells following intramuscular administration was delayed as anti-D IgG had to be first absorbed from the injection site. On an average, 70% of injected red cells were cleared 2 hours after intravenous administration of Rhophylac. After intramuscular administration, a similar degree of red cell clearance was measured after 12 hours.

##### Clinical efficacy

The efficacy, safety and pharmacokinetics of Rhophylac are supported by the results of 3 clinical studies that have shown that ante- and postpartum administration of Rhophylac effectively prevents Rh(D) immunization. In one clinical study, Rhophylac 200 micrograms (1000 IU) were administered postpartum in 139 per protocol patients. In the other 2 clinical studies, Rhophylac 300 micrograms (1500 IU) were administered antepartum in 446 per protocol patients and in addition postpartum (6 to 11 months after the birth) in 256 thereof who gave birth to an Rh(D)-positive baby. None of the patients included in these studies developed antibodies against the Rh(D) antigen.

In two clinical studies in Rh(D)-negative women, Rhophylac was administered in 28° week of pregnancy and within 72 hours after the birth of a Rh(D)-positive child. 222 women were given the antepartum dose of Rhophylac 300 intravenously, and 224 women were given it intramuscularly. In more than 99% of cases, the method of post- and antepartum administration was the same.