

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
03.11.2020 № 2500
Реєстраційне посвідчення
№ UA/18407/01/01

Зміни внесено
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
09.12.2021 № 2732

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
РОФІЛАК
(RHOPHYLAC®)

Склад:

діюча речовина: анти-D імуноглобулін людини.

Склад на 2 мл вмісту попередньо наповненого шприца:

діюча речовина: 300 мкг (1500 МО) анти-D імуноглобуліну G (IgG) людини.

Допоміжні речовини: альбумін людини, гліцин, натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Рофілак містить максимум 60 мг білків плазми крові людини у попередньо наповненому шприці (2 мл), з яких 20 мг становить альбумін як стабілізатор. Щонайменше 95 % інших білків плазми крові людини становлять IgG.

Вміст IgA є меншим за межу виявлення, яка становить 10 мкг/попередньо наповнений шприц (2 мл).

Лікарська форма. Розчин для внутрішньовенних та внутрішньом'язових ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин імуноглобуліну, безбарвний або забарвлений у блідо-жовтий колір. Розчин є дещо гіпертонічним.

Фармакотерапевтична група. Імунні сироватки та імуноглобуліни. Анти-D (Rh) імуноглобулін. Код АТХ J06B B01.

Фармакологічні властивості.

Рофілак містить специфічні IgG-антитіла до антигену Rh(D) людських еритроцитів.

Рофілак виготовляється з пулів плазми крові людини. Вихідним матеріалом є плазма Rh(D)-негативних осіб, які раніше були імунізовані за рахунок резус-несумісної вагітності (жінки) або застосування Rh(D)-позитивних еритроцитів.

Імуноглобулін, який міститься в препараті Рофілак отримують за допомогою іонообмінної хроматографії. Цей метод є дуже щадним і запобігає спонтанній активації комплементу; завдяки цьому препарат підходить для внутрішньовенного застосування. Цей метод не впливає на зв'язувальні властивості імуноглобулінів; отже, при зв'язуванні з Rh(D)-антигеном вони зберігають усі свої біологічні функції.

Особливий метод виділення дозволяє отримати бажану концентрацію необхідних анти-D імуноглобулінів.

Механізм дії.

У резус-негативних матерів анти-D імуноглобулін запобігає утворенню антитіл до Rh(D)-позитивних еритроцитів плода, які потрапили до кровообігу. Механізм, імовірно, полягає



у зв'язуванні анти-D антитіл з Rh(D)-антигеном Rh(D)-позитивних еритроцитів і в подальшому розпаді комплексу, утвореного клітинами моноцитарно-фагоцитарної системи, переважно в селезінці.

Застосування стандартних доз у 300 мкг після пологів запобігає 90 % усіх випадків сенсibilізації в системі Rh(D). Захисний ефект післяпологової профілактики збільшується до 99 % шляхом додаткової антенатальної передпологової профілактики.

Фармакодинаміка.

У клінічних дослідженнях за участю здорових Rh(D)-негативних випробуваних чоловічої статі було показано, що як при внутрішньовенному, так і при внутрішньом'язовому введенні Рофілаку відбувається ефективно видалення Rh(D)-позитивних еритроцитів із кровообігу. При внутрішньом'язовому введенні елімінація Rh(D)-позитивних еритроцитів відбувається повільніше, ніж при внутрішньовенному, оскільки анти-D імуноглобулін спочатку має абсорбуватися з місця ін'єкції.

Клінічна ефективність.

У клінічних дослідженнях було показано, що застосування Рофілаку в антенатальному та постнатальному періодах ефективно запобігає Rh(D)-імунізації в Rh(D)-негативних жінок. У двох клінічних дослідженнях Рофілак вводили Rh(D)-негативним жінкам на 28-му тижні вагітності та в 72-годинний період після народження Rh(D)-позитивної дитини. 206 жінок (учасниці дослідження) перед пологами отримали дозу Рофілаку внутрішньовенно, а 202 жінки (учасниці дослідження) — внутрішньом'язово. Більше ніж у 99 % випадків шляхи введення препарату до та після пологів були ідентичними.

Через 6-11 місяців після пологів 256 з 278 жінок, які народили Rh(D)-позитивну дитину, були доступними для подальшого спостереження. В жодній з жінок не були виявлені анти-D антитіла, що свідчить про відсутність Rh(D) реуз-імунізації.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Після внутрішньовенної ін'єкції анти-D імуноглобулін одразу потрапляє в кровообіг, тоді як при внутрішньом'язовому введенні вимірювані сироваткові рівні анти-D IgG досягаються лише приблизно через 4 години.

Розподіл.

Максимальна концентрація анти-D IgG в сироватці крові досягається в середньому через 5 днів. Через 2-3 тижні сироваткові рівні наближаються до однієї точки, отже, різниця між двома шляхами введення зникає.

Метаболізм.

IgG та комплекси IgG руйнуються в клітинах ретикулоендотеліальної системи.

Виведення.

Середній період напіввиведення анти-D IgG у вагітних жінок становить 17 днів.

Кінетика в особливих клінічних ситуаціях.

На цей час немає доказів того, що фармакокінетичні властивості анти-D IgG змінюються в осіб із нирковою недостатністю або в людей літнього віку.

Біологічний період напіввиведення залежить від рівня IgG у плазмі крові, тобто в пацієнтів із гіпогаммаглобулінемією він може збільшитися до 70 днів, а в осіб із гіпергаммаглобулінемією – зменшитися до 11 днів.

Доклінічні дані.

Імуноглобуліни є природними складовими людського організму. Результати дослідження токсичності одноразових доз не є прийнятними, оскільки підвищені дози призводять до білкового перенавантаження у тварин. Неможливо провести випробування на токсичність повторних доз та ембріо-фетальні дослідження, тому що при багаторазовому застосуванні утворюються антитіла та відбувається інтерференція з ними. Вплив препарату на імунну систему новонароджених поки що не досліджений.

Оскільки немає клінічних доказів онкогенних або мутагенних ефектів імуноглобулінів, експериментальні дослідження, зокрема з застосуванням гетерологічних видів, не є необхідними.



Клінічні властивості.

Показання.

А) Профілактика Rh(D)-імунізації у Rh(D)-негативних жінок.

Анти-D імуноглобулін застосовують для запобігання гемолітичній хворобі новонароджених, спричиненій Rh(D)-антитілами. У Rh(D)-негативних жінок сенсibiliзація може бути спричинена Rh(D)-позитивними еритроцитами плода, які потрапляють у материнський кровообіг.

Профілак призначають у разі сукупності симптомів.

а) Стандартна передпологова профілактика.

Rh(D)-негативним жінкам (зокрема з частковим антигеном D) для стандартної допологової профілактики на 28-30-му тижні вагітності для запобігання Rh(D)-імунізації в результаті фетоматеринських трансфузій, які відбуваються спонтанно в останньому триместрі (фетоматеринська кровотеча [ФМК]).

У разі ускладнень під час вагітності у Rh(D)-негативних жінок (зокрема з частковим антигеном D):

- у разі проведення процедур протягом вагітності, наприклад, інвазивних пренатальних діагностичних втручань (амніоцентез, біопсія ворсин хоріону, кордоцентез/взяття зразка крові плода) або внутрішньоматкових процедур (встановлення шунтів, редукція ембріонів), зовнішнього повороту плода на голівку, а також терапевтичного аборту;
- у разі надзвичайних ситуацій протягом вагітності, такі як допологові кровотечі, спонтанний аборт, розрив фаллопієвої труби, ектопічна вагітність, народження мертвої дитини, внутрішньоутробна смерть, травма живота.

б) Для післяпологової профілактики у випадках, коли мати є Rh(D)-негативною (зокрема з частковим антигеном D), а дитина – Rh(D)-позитивною.

Б) Профілактика Rh(D)-імунізації у Rh(D)-негативних осіб після трансфузій несумісної Rh(D)-позитивної крові або препаратів крові, які містять Rh(D)-позитивні еритроцити.

Протипоказання.

Гіперчутливість до імуноглобулінів людини.

Гіперчутливість до будь-якої з допоміжних речовин (див. розділ «Склад»).

Внутрішньом'язове введення протипоказане особам із тяжкою тромбоцитопенією або іншими порушеннями системи коагуляції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.

Взаємодія.

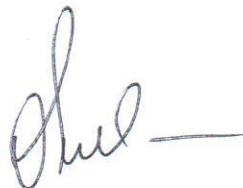
Живі атенуйовані вірусні вакцини.

Після застосування анти-D імуноглобуліну вакцинацію живими вірусними вакцинами (наприклад, проти кору, паротиту, краснухи або вітряної віспи) можна проводити не раніше ніж через 3 місяці, оскільки інакше вакцинація може бути неефективною. Якщо анти-D імуноглобулін застосовується в період 2-4 тижнів після введення живої вірусної вакцини, це може зменшити ефективність вакцинації.

Інтерференція з результатами серологічних тестів.

У разі проведення серологічних тестів після застосування імуноглобулінів слід мати на увазі, що транзиторне підвищення рівня деяких антитіл, які пасивно проходять через кров пацієнта, може призвести до хибно-позитивних результатів.

Застосування анти-D імуноглобуліну суттєво впливає на визначення групи крові та антитіл у новонароджених, зокрема на результати проби Кумбса або антиглобулінового тесту, а саме, може призвести до позитивного результату прямої проби Кумбса у новонародженого. Проте, такий результат не свідчить про наявність резус-несумісності.



Рофілак може містити антитіла до інших антигенів еритроцитів, як-от антитіла до антигенів А, В, Rh (С), Rh (Е), які можна виявити за допомогою чутливих серологічних методів аналізу.

Матерям проводять післяпологову профілактику. Анти-D імуноглобулін не слід застосовувати новонародженим.

Препарат не призначений для застосування Rh(D)-позитивним особам або особам, які вже імунізовані проти Rh(D)-антигену.

Рофілак містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) у попередньо наповненому шприці, тобто його можна вважати таким, що «не містить натрію».

Максимальна рекомендована доза становить 3000 мкг (15000 МО). Це відповідає 20 мл препарату Рофілак, а, отже, 5 ммоль або 115 мг натрію, що еквівалентно 6 % рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми споживання натрію 2 г для дорослої людини.

Гіперчутливість.

Анти-D імуноглобулін може спричинити алергічні реакції навіть у пацієнтів, які раніше добре переносили препарат. Тому рекомендується інформувати пацієнтів про ранні ознаки реакцій гіперчутливості. Такими ознаками можуть бути висип, генералізована кропив'янка, відчуття стискання в грудях, диспное, різке зниження артеріального тиску та анафілаксія. Лікування слід призначати залежно від типу та тяжкості побічного ефекту. Якщо з'являються симптоми шоку, необхідно дотримуватися чинних медичних настанов щодо лікування шоку. У разі виникнення алергічних або анафілактичних реакцій застосування препарату слід негайно припинити.

Концентрація IgA в препараті Рофілак є нижчою за межу виявлення, яка становить 5 мкг/мл. Однак не можна виключати, що препарат містить незначну кількість IgA. В осіб із дефіцитом IgA можуть утворитися антитіла до IgA, і вони можуть реагувати на застосування компонентів крові, які містять IgA, появою анафілактичних симптомів. Лікар повинен зважувати користь від лікування препаратом Рофілак та можливий ризик реакції гіперчутливості.

Гемолітичні реакції.

У пацієнтів, яким вводять великі дози анти-D імуноглобуліну після переливання несумісної крові, необхідно контролювати клінічні та лабораторні показники з огляду на ризик гемолітичної реакції.

Ожиріння (відкладення жиру).

Є повідомлення, що при внутрішньому введенні Рофілаку пацієнтам, у яких індекс маси тіла (ІМТ) становить ≥ 30 , існує ризик відсутності ефективності. Тому пацієнтам з ІМТ ≥ 30 рекомендується вводити препарат внутрішньовенно.

Безпека щодо трансмісивних організмів

Стандартні заходи для запобігання інфекціям, які можуть виникнути внаслідок застосування лікарських засобів, виготовлених із людської крові або плазми, полягають у тестуванні індивідуальних донорів та пулів плазми на специфічні маркери інфекції, а також у виконанні ефективних виробничих операцій для інактивації/елімінації вірусів. Тим не менше, при застосуванні лікарських засобів, виготовлених із людської крові або плазми, не можна повністю виключати можливість передачі збудників інфекцій. Це стосується також досі неідентифікованих або нових вірусів та інших організмів, які спричиняють захворювання.

Застосовувані методи вважаються ефективними проти оболонкових вірусів, як-от вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус гепатиту В (HBV) та вірус гепатиту С (HCV). Але їхня ефективність може бути недостатньою при безоболонкових вірусах, як-от вірус гепатиту А (HAV) та парвовірус В19.

Клінічний досвід свідчить, що гепатит А або парвовірус В19 не передаються з імуноглобулінами, а також припускається, що вміст антитіл має важливе значення для вірусної безпеки.



Щоразу при введенні Рофілаку необхідно реєструвати повне ім'я пацієнта та номер серії препарату, щоб можна було відстежити зв'язок між пацієнтом та конкретною серією препарату.

Вагітність та годування груддю.

Препарат застосовують у період вагітності та після пологів. Не встановлено негативного впливу на перебіг вагітності та/або на новонародженого.

Цей лікарський засіб можна застосовувати в період грудного вигодовування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Немає доказів будь-якого небажаного впливу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Рофілак можна вводити як внутрішньовенно, так і внутрішньом'язово.

Дозу анти-D імуноглобуліну слід визначати відповідно до рівня впливу на Rh(D)-позитивні еритроцити та виходячи з того, що 0,5 мл Rh(D)-позитивної еритроцитної маси або 1 мл Rh(D)-позитивної крові нейтралізується приблизно за допомогою 10 мкг (50 МО) анти-D імуноглобуліну.

Наступні рекомендовані дозування засновані на проведених клінічних дослідженнях з препаратом Рофілак. Для отримання детальної інформації про дослідження див. розділ «Фармакодинаміка». Слід дотримуватися рекомендованих дозувань та офіційних настанов щодо внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення анти-D імуноглобуліну людини.

Для забезпечення простежуваності біологічних лікарських засобів рекомендується документувати торгову назву та номер серії для кожного курсу лікування.

Дозування.

А) Профілактика Rh(D)-імунізації у Rh(D)-негативних жінок (зокрема з частковим антигеном D).

а) Стандартна передпологова профілактика.

Рекомендується внутрішньовенне або внутрішньом'язове введення дози 300 мкг (1500 МО) на 28-30-му тижні вагітності.

Якщо необхідність у передпологовій профілактиці буде встановлена лише після 30-го тижня вагітності, лікування препаратом Рофілак не слід припиняти, а навпаки, його необхідно ввести якомога швидше.

Профілактика після ускладнень під час вагітності.

- *Процедури та надзвичайні ситуації.* Слід ввести 300 мкг (1500 МО) внутрішньовенно або внутрішньом'язово якомога швидше, але не пізніше, ніж через 72 години після появи ускладнень. Рофілак слід вести якомога швидше, навіть якщо минуло більше 72 годин. Після цього дозу анти-D IgG необхідно вводити повторно кожні 12 тижнів аж до пологів.

- *Інвазивні пренатальні діагностичні дослідження.* Незалежно від часу виконання процедури, слід ввести 300 мкг (1500 МО) внутрішньовенно або внутрішньом'язово якомога швидше, але не пізніше, ніж через 72 години після процедури.

б) Післяпологова профілактика.

Необхідно ввести 300 мкг (1500 МО) внутрішньовенно або внутрішньом'язово якомога швидше, але не пізніше, ніж через 72 години після пологів. Якщо пройшло більше 72 годин, слід застосувати Рофілак якомога швидше.

У випадках підтверженої або підозрюваної обширної ФМК кількість фетальних еритроцитів у кровообігу матері слід визначити за допомогою тесту Клейхауера-Бетке або іншого придатного методу (наприклад, протокової цитометрії). При виявленні обширної



трансплацентарної ФМК (> 4 мл Rh(D)-позитивних еритроцитів плоду), слід додатково ввести Рофілак (10 мкг (50 МО) на 0,5 мл Rh(D)-позитивних еритроцитів плоду або на 1 мл Rh(D)-позитивної цільної крові плоду), бажано внутрішньовенно. Якщо немає можливості провести тестування, але не можна виключити надмірну ФМК, слід ввести додаткову дозу в 300 мкг (1500 МО).

Б) Переливання несумісної крові.

Доза становить 10 мкг (50 МО) анти-D імуноглобуліну на 0,5 мл Rh(D)-позитивної еритроцитної маси або 1 мл перелитої Rh(D)-позитивної цільної крові. Рекомендується внутрішньовенне введення для негайного досягнення наявності плазми. У разі внутрішньом'язового введення слід вводити великі дози, розподілені на кілька днів. Загальної дози 3000 мкг (15000 МО) буде достатньо навіть якщо було перелито більше 300 мл Rh(D)-позитивної цільної крові або 150 мл Rh(D)-позитивних еритроцитів.

Враховуючи можливий ризик гемолізу, зазвичай рекомендується не перевищувати дозу 3000 мкг (15000 МО).

Рекомендації з дозування для профілактики ізоімунізації по резус Rh(D)-фактору викладені в таблиці нижче:

Показання	Час введення	Доза
Стандартна передпологова профілактика:	на 28-30 тижнях вагітності	300 мкг (1500 МО) у вигляді разової дози
Передпологова профілактика після перебігу вагітності з ускладненнями <i>Процедури та надзвичайні ситуації:</i>	протягом 72 год після виникнення ускладнень	300 мкг (1500 МО) у вигляді разової дози
<i>Інвазивні пренатальні діагностичні дослідження:</i>	протягом 72 год після процедури	300 мкг (1500 МО) у вигляді разової дози
Післяпологова профілактика:	протягом 72 год після пологів	300 мкг (1500 МО) у вигляді разової дози
Масивні фетоматеринські кровотечі (>4 мл):	протягом 72 год після виникнення ускладнень	300 мкг (1500 МО) у вигляді разової дози плюс: • 10 мкг (50 МО) на 0,5 мл перелитих Rh(D)-позитивних еритроцитів плоду або • 10 мкг (50 МО) на 1 мл перелитої Rh(D)-позитивної цільної крові плоду
Переливання несумісної крові:	протягом 72 год після взаємодії	• 10 мкг (50 МО) на 0,5 мл Rh(D)-позитивної еритроцитної маси або • 10 мкг (50 МО) на 1 мл перелитої Rh(D)-позитивної цільної крові

Діти та підлітки.

Оскільки дозування у випадку переливання несумісної крові залежить від об'єму Rh(D)-позитивної крові або Rh(D)-позитивної еритроцитної маси, рекомендована доза для дітей і підлітків (0-18 років) не відрізняється від дози для дорослих. Тим не менше, необхідну дозу слід визначати після консультації зі спеціалістом з переливання.

Спосіб застосування.

Рофілак є препаратом, готовим до застосування. Під час введення він повинен мати кімнатну температуру або температуру тіла.

Рофілак можна застосовувати шляхом повільного внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення. Пацієнтам із порушеннями коагуляції, яким внутрішньом'язове застосування протипоказане, Рофілак слід вводити внутрішньовенно. У разі необхідності внутрішньом'язового введення великої дози (> 5 мл) бажано її розділити та виконати ін'єкції в декілька точок.

Після застосування рекомендується здійснити подальше спостереження тривалістю щонайменше 20 хвилин.

Пацієнти з надмірною вагою.

Пацієнтам, у яких індекс маси тіла (ІМТ) становить ≥ 30 , рекомендується внутрішньовенне введення (див. також розділ «Особливості застосування»).

Примітки щодо поводження з препаратом.

Розчин має бути прозорим або дещо опалесцентним. Не слід застосовувати розчини, в яких спостерігається каламутність або осад.

Рофілак призначений лише для одноразового застосування; невикористаний або надлишковий засіб необхідно утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Діти.

Препарат застосовують у відповідності до рекомендацій, зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Передозування.

Дані щодо передозування відсутні. Наслідки передозування невідомі.

Побічні реакції.

Зазначені нижче побічні ефекти були зареєстровані під час клінічних досліджень за участю 592 пацієнтів та ґрунтуються на аналізі постмаркетингових даних. У таблиці перелічено ефекти, класифіковані за класами системи органів (КСО) згідно з Медичним словником нормативно-правової діяльності (MedDRA) (КСО та термін переважного застосування [ТПЗ]). Застосовано стандартні категорії частоти: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

З боку імунної системи:

рідко: реакція гіперчутливості, анафілактичний шок.

З боку нервової системи:

нечасто: головний біль.

Порушення з боку серця:

рідко: тахікардія.

Порушення з боку судин:

рідко: різке зниження артеріального тиску.

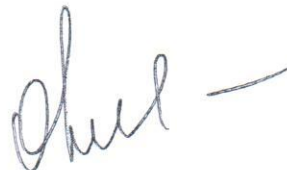
Порушення з боку дихальних шляхів, органів грудної клітки та середостіння:

рідко: диспное.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту:

рідко: нудота, блювання.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини:



нечасто: шкірна реакція, почервоніння, свербіж.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:

рідко: артралгія.

Загальні порушення та розлади:

нечасто: гарячка, нездужання, озноб;

рідко: у місці введення: набряк, біль, почервоніння, затвердіння, відчуття жару, свербіж, висип

Є спонтанні повідомлення про випадки тяжкого внутрішньосудинного гемолізу після внутрішньовенного введення анти-D Rh(D)-позитивним пацієнтам із первинною імунною тромбоцитопенією (ТТП) (застосування не за показаннями). Повідомлялося про випадки гемолізу, які мали летальні наслідки. Точна частота цього побічного ефекту не встановлена.

У разі внутрішньом'язового ведення анти-D імуноглобулінів може виникнути локальний біль та чутливість у місці ін'єкції.

Інформацію про вірусну безпеку див. у розділі «Особливості застосування».

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у холодильнику при температурі від 2 до 8 °С. Не заморожувати. Зберігати попередньо наповнений шприц (у запечатаному блістері) у картонній коробці для захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Рофілак не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

Розчин для ін'єкцій, 300 мкг (1500 МО)/2 мл, по 2 мл у попередньо наповненому шприці, закупореному пробкою та пластиковим ковпачком з контролем першого відкриття разом з голкою для введення вкладений в блістер в картонній коробці з перфорацією для контролю першого відкриття.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ЦСЛ Берінг АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Ванкдорфштрассе 10, Берн, 3014, Швейцарія.

Дата останнього перегляду.

Текст узгоджено 28.09.21 р.
Омил - Михайлишина О.В.