

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rhesonativ 625 IU/ml, injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen anti-D-immunoglobuliini

1 ml sisältää:

Ihmisen anti-D-immunoglobuliini	625 IU (125 mikrog)
Ihmisproteiinin määrä	165 mg
josta immunoglobuliini G:tä vähintään	95 %

IgA:ta on korkeintaan 0,05 % proteiinin kokonaismäärästä.

1 ml:n ampulli sisältää 625 IU (125 mikrog) ihmisen anti-D-immunoglobuliinia.

2 ml:n ampulli sisältää 1 250 IU (250 mikrog) ihmisen anti-D-immunoglobuliinia.

Vahvuus on määritetty Euroopan farmakopean testimenetelmällä. Maailman terveysjärjestö on todennut ekvivalenssin kansainvälisen referenssivalmisteen kansainvälisissä yksiköissä.

IgG-alaluokkien jakautuminen (summittaisia arvoja):

IgG1 70,5 %

IgG2 26,0 %

IgG3 2,8 %

IgG4 0,8 %

IgA-enimmäispitoisuus on 82,5 mikrogrammaa/ml.

Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuksen väri voi vaihdella värittömästä haalean kellertävään/vaaleanruskeaan.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rh(D)-negatiivisten hedelmällisessä iässä olevien naisten Rh(D)-immunisoitumisen ehkäisy

- **Synnytystä edeltävä profylaksia**
 - suunniteltu synnytystä edeltävä profylaksia
 - synnytystä edeltävä profylaksia raskauskomplikaatioiden jälkeen, kuten: keskenmeno tai sen uhka, kohdunulkoinen raskaus tai rypäleraskaus, kohdunsisäinen sikiön kuolema (IUFD), raskauden aikaisesta verenvuodosta johtuva transplantaalinen verenvuoto, lapsivesipunktio, istukkabiopsia, synnytykseen liittyvä manipulaatio kuten sikiön ulkokäännös, invasiiviset toimenpiteet, napanuorapunktio, tylppä vatsan alueen vaurio tai sikiön hoitotoimenpiteet.

- **Syntymän jälkeinen profylaksia**
 - synnytys, jossa Rh(D)-positiivinen (D, D^{weak}, D^{partial}) vauva.

Rh(D)-negatiivisen he delmällisessä iässä olevan potilaan hoito hänen saatuaan sopimatonta Rh(D)-positiivista verta tai muita punasoluja sisältäviä valmisteita kuten verihiutale tiivistettä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Anti-D-immunoglobuliiniannos on määriteltävä sen mukaan, kuinka suuri altistus Rh(D)-positiivisille punasoluille on ollut ja sen tiedon mukaan, että 0,5 ml Rh(D)-positiivista punasolutiivistettä tai 1 ml Rh(D)-positiivista verta voidaan neutraloida noin 10 mikrogrammalla (50 IU) anti-D-immunoglobuliinia.

Rhesonativ-valmis teella tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella suositellaan seuraavia annoksia.

Rh(D)-negatiivisten naisten Rh(D)-immunisoitumisen ehkäisy

- *Synnytystä edeltävä profylaksia:* Yleisten suositusten mukaisesti nykyisin annetut annokset ovat suuruudeltaan 50–330 mikrogrammaa tai 250–1 650 IU.
 - Suunniteltu synnytystä edeltävä profylaksia: Yksi annos (esim. 250 mikrog tai 1 250 IU) raskausviikolla 28–30 tai kaksi annosta raskausviikoilla 28 ja 34.
 - Synnytystä edeltävä profylaksia raskauskomplikaatioiden jälkeen: Yksittäinen annos (esim. 125 mikrog tai 625 IU ennen raskausviikkoa 12) (esim. 250 mikrog tai 1 250 IU raskausviikon 12 jälkeen) olisi annettava mahdollisimman pian ja enintään 72 tunnin kuluttua, ja tarvittaessa toistettava 6–12 viikon välein koko raskauden ajan. Lapsivesipunktion ja istukkabiopsian jälkeen olisi annettava yksittäinen annos (esim. 250 mikrog tai 1 250 IU).
- *Syntymän jälkeinen profylaksia:* Yleisten suositusten mukaisesti nykyisin annetut annokset ovat suuruudeltaan 100–300 mikrogrammaa tai 500–1 500 IU. Tarkempia tietoja tutkimuksen yksityiskohdista löydät kohdasta 5.1. Jos annetaan pienempi annos (100 mikrogrammaa tai 500 IU), sikiön ja äidin välinen verenvuotomäärä on testattava.

Tavanomainen annos: 1 250 IU (250 mikrog).

Syntymän jälkeisessä käytössä tuotetta on annettava äidille mahdollisimman pian 72 tunnin sisällä Rh-positiivisen (D, D^{weak}, D^{partial}) lapsen syntymästä. Jos aikaa kuluu enemmän kuin 72 tuntia, tuotteen antoa ei saa viivästyttää, vaan se on annettava välittömästi.

Synnytyksen jälkeinen annos on silti annettava, vaikka synnytystä edeltävä profylaksia on annettu ja vaikka äidin seerumissa näkyisi jäljellä olevaa aktiivisuutta synnytystä edeltäneestä profylaksiasta.

Jos epäillään laajaa sikiön ja äidin välistä verenvuotoa (> 4 ml (0,7–0,8 % naisista)), esim. jos kyseessä on sikiön/vastasyntyneen anemia tai kohdunsisäinen kuolema, verenvuodon laajuus on tutkittava soveltuvalla menetelmällä, esim. Kleihauer-Betken happoeluutiotestillä sikiön HbF:n selvittämiseksi tai virtausytometrian avulla, joka tunnistaa erityisesti Rh(D)-positiiviset solut. Anti-D-immunoglobuliinin lisäannokset olisi annettava vastaavasti (10 mikrogrammaa tai 50 IU) 0,5 ml:aa sikiön punaisia verisoluja kohden).

Väärrien punasolujen antaminen

Suosittelut annos on 20 mikrogrammaa (100 IU) anti-D-immunoglobuliinia per 2 ml siirrettyä Rh(D)-positiivista verta tai per 1 ml punasolutiivistettä. Verensiirtoasiantuntijan konsultointi on suositeltavaa sen arvioimiseksi, voidaanko toteuttaa punasolujen vaihtotoimenpide D-positiivisten punasolujen vähentämiseksi verenkierrossa ja immunisoitumisen estämiseen tarvittavan anti-D-immunoglobuliiniannoksen määrittelemiseksi. D-positiivisten punasolujen seuranta olisi tehtävä

48 tunnin välein ja annettava lisää anti-D-immunoglobuliinia, kunnes D-positiivisia punasoluja ei ole havaittavissa verenkierrassa. Joka tapauksessa hemolyytiriskin takia ohjeena on, että 3 000 mikrogramman (15 000 IU) enimmäisannosta ei ylitetä.

Vaihtoehtoisen suonensisäisen tuotteen käyttö on suositeltavaa, koska sen avulla saavutetaan riittävät plasmatasot välittömästi. Jos suonensisäistä tuotetta ei ole saatavilla, erittäin suuri annos olisi annettava lihaksensisäisesti usean päivän aikana (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Rhesonativ-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Ylipainoiset potilaat

Ylipainoisilla/lihavilla potilailla laskimonsisäisen anti-D-valmisteen käyttöä on harkittava (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Lihakseen.

Jos tarvitaan suuria kokonaisannoksia (> 2 ml/lapset tai > 5 ml/aikuiset), ne kannattaa jakaa useisiin annoksiin, jotka annetaan injektioina eri kohtiin.

Jos potilaalla on verenvuotosairaus ja lihaksensisäiset injektiot ovat vasta-aiheisia, on käytettävä vaihtoehtoista laskimoon annettavaa valmistetta. Rhesonativ-valmisteen voi annostella ihon alle, jos laskimoon annettavaa valmistetta ei ole saatavana. Injektiokohtaa on jälkeinpäin painettava huolellisesti sidetaitoksella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Yliherkkyys ihmisen immunoglobuliineille, erityisesti potilailla, joilla on vasta-aineita IgA:ta kohtaan.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Varmista, että Rhesonativ-valmistetta ei annostella verisuoneen (sokin vaara). Injektio on annettava lihakseen ja ruiskun mäntää on vedettävä taakse ennen antoa injektiona sen varmistamiseksi, ettei neula ole verisuonessa.

Syntymän jälkeen valmiste on tarkoitettu annettavaksi äidille. Sitä ei saa antaa vastasyntyneelle.

Valmistetta ei ole tarkoitettu annettavaksi Rh(D)-positiivisille potilaille tai potilaille, jotka jo ovat immunisoituneet Rh(D)-antigeenille.

Potilasta on tarkkailtava vähintään 20 minuuttia annostelun jälkeen ja vähintään tunti, jos valmistetta on annettu vahingossa laskimoon.

Yliherkkyys

Varsinaiset yliherkkyysreaktiot ovat harvinaisia, mutta anti-D-immunoglobuliini saattaa aiheuttaa allergistyyppisiä reaktioita. Potilaille on kerrottava, että yliherkkyysreaktion ensimmäisiä merkkejä ovat nokkospaukamat, yleistynyt nokkosihottuma, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, verenpaineen lasku ja anafylaksia. Hoidon tarve riippuu haittavaikutuksen laadusta ja vaikeusasteesta.

Rhesonativ sisältää pienen määrän IgA:ta. Vaikka anti-D-immunoglobuliinilla on hoidettu onnistuneesti joitakin IgA-puutosta sairastavia potilaita, IgA-puutosta sairastavilla potilailla IgA:ta sisältävien plasmaperäisten lääkevalmisteiden annostelu voi aiheuttaa IgA-vasta-aineiden kehittymistä ja anafylaktisen reaktion. Tästä syystä hoitavan lääkärin on verrattava hoidosta saatavaa hyötyä yliherkkyyksireaktion riskeihin.

Harvoissa tapauksissa ihmisen anti-D-immunoglobuliini voi aiheuttaa verenpaineen alenemista ja anafylaktisen reaktion, silloinkin kun potilas on aiemmin sietänyt hyvin ihmisen immunoglobuliinihoitoa.

Allergisia tai anafylaktisen reaktion tyyppisiä oireita epäiltäessä lääkkeen käyttö on heti keskeytettävä. Jos potilaalle kehittyy sokki, on aloitettava tavanomaiset hoitotoimenpiteet.

Hemolyttiset reaktiot

Potilaita, joille on annettu väärän tyyppistä verta ja suuria annoksia anti-D-immunoglobuliinia, on tarkkailtava kliinisesti ja biologisia parametreja on seurattava hemolyttisen reaktion varalta.

Tromboembolia

Immunoglobuliinien käyttöön on liittynyt valtimoiden ja laskimoiden tromboembolisia tapahtumia, kuten sydäninfarkti, aivohalvaus, syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia. Vaikka Rhesonativ-valmisteen käytön yhteydessä ei ole havaittu tromboembolisia tapahtumia, potilaiden on oltava riittävästi nesteytettyjä ennen immunoglobuliinien käyttöä. Varovaisuutta on noudatettava niiden potilaiden hoidossa, joilla on jo tromboottisia riskitekijöitä (kuten korkea verenpaine, diabetes mellitus, aikaisempi verisuonisairaus tai verisuonitukos, tiedossa oleva hankittu tai peritty tromboositaipumus, pitkä immobilisaatio, vaikea hypovolemia ja tiedossa oleva veren viskositeettia lisäävä sairaus), erityisesti kun määrätään suuria annoksia Rhesonativ-valmistetta.

Potilaille on kerrottava tromboembolisten tapahtumien ensimmäisistä oireista, mukaan lukien hengenahdistus, kipu ja turvotus raajassa, fokaaliset neurologiset oireet ja rintakipu, ja heitä on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin heti oireiden ilmaannuttua.

Vaikutukset serologisten kokeiden tuloksiin

Potilaan vereen passiivisesti siirtyneiden vasta-aineiden ohimenevä lisääntyminen immunoglobuliini-injektion jälkeen saattaa aiheuttaa harhaanjohtavia positiivisia tuloksia serologisissa kokeissa.

Punasoluantigeenien, esim. A, B, D, vasta-aineiden passiivinen siirtyminen voi häiritä joitakin serologisia punasolujen vasta-ainemäärityksiä, esimerkiksi antiglobuliinikoetta (Coombsin koe), erityisesti Rh(D)-positiivisilla vastasyntyneillä, joiden äiti on saanut synnytystä edeltävää profylaksiaa.

Ylipainoiset/lihavat potilaat

Ylipainoisilla/lihavilla potilailla suositellaan laskimonsisäistä anti-D-valmistetta, sillä lihaksensisäisessä annossa teho on mahdollisesti puutteellinen.

Tartuntavaaralliset aineet

Ihmisen verestä tai plasmasta tehtyjen lääkevalmisteiden välityksellä tapahtuvien tartuntojen torjuntaan käytetään yleensä seuraavia keinoja: luovuttajien valinta, spesifisten infektiomerkkiaineiden seulonta yksittäisistä luovutuseristä ja plasmapooleista sekä virusten tehokas inaktivointi tai eliminointi valmistusvaiheissa. Silti ihmisen verestä tai plasmasta tehtyjä lääkevalmisteita käytettäessä tartunnan vaaraa ei pystytä sulkemaan kokonaan pois. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Toimenpiteiden katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, joita ovat esimerkiksi ihmisen immuunikatovirus (HIV), hepatiitti B -virus (HBV) ja hepatiitti C -virus (HCV), sekä vaipattomaan hepatiitti A -virukseen (HAV).

Ne saattavat tehotta jossain määrin myös parvovirus B19:n kaltaisiin vaipattomiin viruksiin.

Kliinisten kokemusten perusteella näyttää siltä, etteivät hepatiitti A ja parvovirus B19 siirry immunoglobuliinien välityksellä, ja valmisteen sisältämät vasta-aineet vaikuttanevat myös merkittävästi sen turvallisuuteen virustartunnoissa.

Annettaessa Rhesonativ-valmistetta potilaalle valmisteen nimi ja eränumero on syytä kirjata muistiin, jotta jälkikäteen pystyttäisiin selvittämään, mistä valmiste-erästä potilaan saama lääke on peräisin.

Tärkeää tietoa joistakin Rhesonativ-valmisteen aineosista

Tämä lääke sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) yhtä millilitraa (625 IU) kohti, se on siis olennaisesti natriumvapaa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Elävät heikennetyt virusrokotteet

Eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla (esim. tuhkarokko-, sikotauti- tai vihuriokkorokotteet) saa suorittaa aktiivisen immunisaation aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua viimeisestä anti-D-immunoglobuliiniannoksesta, sillä tuote saattaa heikentää tällaisten rokotteiden tehoa.

Jos anti-D-immunoglobuliinia täytyy antaa 2–4 viikon kuluessa elävän virusrokotteen antamisesta, se voi heikentää rokotteen tehoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana.

Imetys

Tätä lääkevalmistetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Immunoglobuliinit erittyvät äidinmaitoon. Tutkimuksessa, jossa yli 450 naista sai Rhesonativ-valmistetta synnytyksen jälkeen, ei raportoitu tutkittavaan lääkkeeseen liittyviä haittavaikutuksia lapsilla.

Hedelmällisyys

Rhesonativ-valmisteen vaikutusta eläinten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Ihmisen anti-D-immunoglobuliinista saatu kliininen kokemus kuitenkin osoittaa, että haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole odotettavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rhesonativ-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutuksia, kuten vilunväristyksiä, päänsärkyä, huimausta, kuumetta, oksentelua, allergisia reaktioita, pahoinvointia, nivelkipua, verenpaineen laskua ja kohtalaista kipua alaselässä voi esiintyä ajoittain.

Harvinaisissa tapauksissa immunoglobuliinit voivat aiheuttaa verenpaineen äkillisen laskun ja yksittäisissä tapauksissa anafylaktisen sokin, vaikka potilaalla ei edellisen annon yhteydessä olisi ilmennyt yliherkkysoireita.

Paikallisia reaktioita injektiokohdassa: turvotus, lihaskipu, punoitus, kovettuminen, paikallinen kuumotus, kutina, mustelmat, kipu, arkuus ja ihottuma, jotkin näistä reaktioista voidaan estää jakamalla suuret annokset useisiin injektiokohtiin.

Siirtyvien aineiden turvallisuudesta: ks. kohta 4.4.

Kliinisissä tutkimuksissa todettujen haittavaikutusten esiintymistiheydestä ei ole tarkkoja tietoja. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu:

Alla oleva taulukko on MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukainen (elinjärjestelmäluokat ja suositellut termit).

Esiintymistiheydet on arvioitu seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella).

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Veri ja imukudos	Hemolyyttinen reaktio	tuntematon
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen sokki, anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio, yliherkkyys	tuntematon
Hermosto	Päänsärky	tuntematon
Sydän	Takykardia	tuntematon
Verisuonisto	Hypotensio	tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengityksen vinkuminen	tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu, pahoinvointi	tuntematon
Iho ja ihonalainen kudokse	Ihoreaktio, eryteema, kutina, pruritus, nokkosihottuma	tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Artralgia	tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, epämiellyttävä tunne rinnassa, huonovointisuus, vilunväristykset. Injektiokohdassa: turvotus, kipu, punoitus, kovettuminen, kuumotus, kutina, ihottuma, syyhyäminen	tuntematon

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen seurauksista ei ole tietoa. Potilaita, joille on annettu väärentyyppistä verta ja hyvin suuri annos anti-D-immunoglobuliinia, on tarkkailtava kliinisesti ja biologisia parametreja on seurattava hemolyyttisen reaktion varalta.

Muille Rh(D)-negatiivisille potilaille yliannostus tuskin aiheuttaa sen useammin tai sen vaikeampia haittavaikutuksia kuin tavallisetkaan annokset.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunoseerumit ja immunoglobuliinit, immunoglobuliinit, spesifiset immunoglobuliinit: anti-D-immunoglobuliini. ATC-koodi: J06BB01

Anti-D-immunoglobuliini sisältää spesifisiä vasta-aineita (IgG) ihmisen erytrosyyttien D(Rh)-antigeenia vastaan.

Raskauden aikana ja erityisesti synnytyksen aikana sikiön punasoluja voi päästä äidin verenkiertoon. Jos nainen on Rh(D)-negatiivinen ja sikiö on Rh(D)-positiivinen, nainen voi immunisoidua Rh(D)-antigeenille ja alkaa tuottaa anti-Rh(D)-vasta-aineita, jotka siirtyvät istukan läpi ja voivat aiheuttaa hemolyyttisiä sairauksia vastasyntyneelle. Passiivinen immunisaatio anti-D-immunoglobuliinilla estää Rh(D)-immunisaation yli 99 prosentissa tapauksista edellyttäen, että potilaalle annetaan riittävä annos anti-D-immunoglobuliinia pian sikiön Rh(D)-positiivisille punasoluille altistumisen jälkeen.

Anti-D-immunoglobuliinin immunisaatiota Rh(D)-positiivisille punasoluille estävää mekanismia ei tunneta. Ehkäisevä vaikutus voi liittyä punasolujen puhdistumiseen verenkierrosta, ennen kuin ne saavuttavat immunitetin kannalta oleellisia kohteita tai vaikutus voi olla seurausta monimutkaisemmasta mekanismista, johon liittyy vieraiden antigeenien ja antigeenien tunnistaminen oikeissa soluissa ja oikeissa kohteissa, jos vasta-ainetta esiintyy tai sen puuttuessa.

Tutkimuksia synnytyksen jälkeistä profylaksiaa saaneista potilaista (tutkimus 1–6) ja synnytystä edeltävää profylaksiaa saaneista potilaista (tutkimus 7)

Kliinisiä Rhesonativ-tutkimuksia käynnistettiin tavoitteena arvioida tuotteen tehoa ja turvallisuutta. Seuraavassa taulukossa esitetään yleiskatsaus tehoa koskevista tärkeimmistä tutkimustuloksista:

Tutkimus-tunnus	Indikaatio, tutkittujen määrä	Rh-tila äiti/lapsi	Anti-D-vasta-aineiden esiintyminen	Seurantaväli
1	PPP, n=1 937	negatiivinen/ positiivinen	0,4 %	6 kuukautta
2	PPP, n=2 117	negatiivinen/ positiivinen	0,1 %	4–6 kuukautta,
	PPP, n=723	seuraava positiivinen lapsi	0,7 %	seuraavan raskauden/ synnytyksen aikana
3	PPP, n=917	negatiivinen/ positiivinen	0,3 %	6 kuukautta

4	PPP, n=665	negatiivinen/ positiivinen	0,2 %	6 kuukautta
5	PPP, n=608 ANP*, n=103	negatiivinen/ positiivinen	0,3 % 0 %	6–8 kuukautta 8 kuukautta
6	PPP, n=475	negatiivinen/ positiivinen	0 %	n.r.
7	ANP* & PPP, n=529	negatiivinen/ positiivinen	0,4 %	8 kuukautta

PPP: synnytyksen jälkeinen profylaksia; ANP: synnytystä edeltävä profylaksia; n.r.: ei raportoitu

* 6–8 viikkoa ennen laskettua synnytysajankohtaa.

Näiden tutkimusten perusteella voidaan kohtuudella sanoa, että Rhesonativ-hoito tarjoaa tehokkaan anti-D-profylaksian.

Tutkimus yhteensopimattomien veren Rh-komponenttien antamisesta

Tutkimuksessa 8 arvioitiin Rhesonativ-valmisteen tehoa 21 Rh-negatiivisessa vapaaehtoisessa henkilössä, joille annettiin Rh-positiivisia, ABO-yhteensopivia sikiön punasoluja pitoisuuksina, jotka vastasivat 10 ml:aa (1 tapaus), 25 ml:aa (10 tapaus) ja 50 ml:aa (10 tapaus) napanuoraverta. Kahden tai kolmen päivän päästä annettiin lihaksensisäisesti 260 mikrog Rhesonativia. Kuuden kuukauden kuluttua (yhdessä tapauksessa 9 kuukauden kuluttua) kokeen alkamisesta yhdestäkään henkilöstä ei löydetty serologisia merkkejä Rh-immunisaatiosta. Kuuden kuukauden tai 2,5 vuoden kuluttua kahdeksan henkilöä ryhmästä, joka oli saanut 25 ml, ja kaikki 10 henkilöä ryhmästä, joka oli saanut 50 ml, saivat 5 ml Rh-positiivista, ABO-yhteensopivaa napanuoraverta. Kahden tai kolmen päivänä kuluttua annettiin injektiona 260 µg tai vastaavasti 333 mikrog Rhesonativia. Seuraavan kuuden kuukauden kuluttua (yhdessä tapauksessa 8 kuukauden kuluttua) yhdessäkään koehenkilössä ei havaittu Rh-vasta-aineita.

Näiden tutkimustulosten perusteella pääteltiin, että Rh-profylaksia saavutetaan 10 mikrog:lla anti-D-immunoglobuliinia 1 ml sikiöverta kohden. Tuloksena oli, että mitä raskauden loppuvaiheen sikiön ja äidin välisen verenvuodosta johtuvaan Rh-immunisaatioon tulee, 260 mikrog:n annos Rhesonativia estää serologisesti havaittavan Rh-immunisaation ainakin 998 Rh-negatiivisella äidillä tuhannesta.

Farmakokineettinen tutkimus Rhesonativilla

Perusfarmakokinetiikkaa ja Rhesonativin hajoamista tutkittiin 15 Rh-negatiivisella raskaana olevalla naisella, joille annettiin Rhesonativia lihaksensisäisesti raskausviikolla 28. Annokset olivat 125 µg kahdeksalla ja 250 µg seitsemällä naisella. Lisäksi kolmelle ei-raskaana olevalle Rh-negatiiviselle annettiin pienempi annos.

Anti-D IgG:n biologinen puoliintumisaika lihaksensisäisen injektion jälkeen määrän ollessa 125 µg oli näillä naisilla yhtenäinen sen kanssa, mitä kirjallisuuden perusteella oli odotettavissa (katso kohta 5.2).

5.2 Farmakokineetiikka

Ihmisen anti-D-immunoglobuliini annettuna lihakseen imeytyy hitaasti vastaanottajan verenkiertoon ja saavuttaa maksimin 2–3 päivän viiveen jälkeen.

Ihmisen anti-D-immunoglobuliinin puoliintumisaika veressä on 3–4 viikkoa. Tämä puoliintumisaika voi vaihdella eri potilailla.

Immunoglobuliini ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ihmisen anti-D-immunoglobuliinista ei ole konventionaalisista tutkimuksista saatuja turvallisuutta koskevia tietoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glysiini
Natriumkloridi
Natriumasetaatti
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

Avatun ampullin sisältö on käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.
Pidä ampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Valmistetta voidaan sen kestoajan aikana säilyttää alle 25 °C:n lämpötilassa enintään 1 kuukauden ajan ilman, että se jäädytetään uudelleen kyseisenä aikana. Jos valmistetta ei tämän jälkeen oteta käyttöön, on se hävitettävä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

1 ml ja 2 ml liuosta ampullissa (tyypin I lasia).
Pakkauskoot: 1x1 ml, 1x2 ml ja 10x2 ml.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste on lämmitettävä huoneen- tai ruumiinlämpöiseksi ennen käyttöä.

Liuoksen väri voi vaihdella värittömästä haalean kellertävään/vaaleanruskeaan. Älä käytä liuosta, jos se on läpinäkymätöntä tai siinä on sakkaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Octapharma AB
SE-112 75 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23715

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. helmikuuta 2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1. tammikuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.1.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rhesonativ 625 IU/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant immunglobulin anti-D

1 ml innehåller:

Humant immunglobulin anti-D	625 IE (125 mikrog)
Humant proteininnehåll	165 mg
varav immunglobulin G minst	95 %

Halten IgA överstiger inte 0,05 % av det totala proteininnehållet.

En ampull om 1 ml innehåller 625 IE (125 µg) humant immunglobulin anti-D.

En ampull om 2 ml innehåller 1250 IE (250 µg) humant immunglobulin anti-D.

Styrkan fastställs med hjälp av den europeiska farmakopéns analys. Motsvarande internationella enheter i den internationella referensberedningen anges av WHO.

Fördelning av IgG-subklasser (ungefärliga värden):

IgG170,5 %

IgG226,0 %

IgG32,8 %

IgG40,8 %

Det maximala IgA-innehållet är 82,5 mikrogram/ml.

Framställd ur plasma från humana donatorer.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningens färg kan variera från färglös till blekgul upp till ljusbrun.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylaktiskt mot Rh(D)-immunisering hos Rh(D)-negativa fertila kvinnor.

- **Antenatal profylax**

- planerad antenatal profylax
- antenatal profylax vid graviditetskomplikationer, såsom: abort/hotande missfall, extrauterin graviditet eller mola hydatidosa, intrauterin fosterdöd (IUFD), transplacental blödning (TPB) till följd av blödning före förlossningen, amniocentes, korionbiopsi, manipulativa obstetriska behandlingar t.ex. extern fostervändning, invasiva ingrepp, navelsträngsprov, trubbigt buktrauma eller terapeutiska ingrepp på fostret.

- **Postnatal profylax**
 - förlossning av Rh(D)-positivt (D, D^{svag}, D^{partiell}) barn.

Behandling av Rh(D)-negativa fertila kvinnor efter inkompatibla transfusioner med Rh(D)-positivt blod eller andra produkter som innehåller röda blodkroppar, t.ex. trombocytkoncentrat.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen av immunglobulin anti-D skall bestämmas efter nivån av exponering för Rh(D)-positiva röda blodkroppar och på grundval av att 0,5 ml packade Rh(D)-positiva röda blodkroppar eller 1 ml Rh(D)-positivt blod neutraliseras av cirka 10 mikrogram (50 IE) immunglobulin anti-D.

Följande doser rekommenderas på grundval av kliniska studier som utförts med Rhesonativ.

Profylax av Rh(D)-immunisering hos Rh(D)-negativa kvinnor

- *Antenatal profylax.* I enlighet med allmänna rekommendationer ges doser om 50–330 mikrogram eller 250–1650 IE.
 - Planerad antenatal profylax:
 - En engångsdos (t.ex. 250 mikrog eller 1250 IE) under graviditetsvecka 28–30 eller två doser vid 28:e och 34:e graviditetsveckan.
 - Antenatal profylax vid graviditetskomplikationer:
 - En engångsdos (t.ex. 125 mikrog eller 625 IE före 12:e graviditetsveckan) (t.ex. 250 mikrog eller 1250 IE efter 12:e graviditetsveckan) skall ges så snart som möjligt inom 72 timmar. Vid behov upprepas dosen var 6:e till 12:e vecka under hela graviditeten.
 - Efter amniocentes och korionbiopsi skall en engångsdos (t.ex. 250 mikrog eller 1250 IE) administreras.
- *Postnatal profylax.* I enlighet med allmänna rekommendationer ges doser om 100–300 mikrogram eller 500–1 500 IE. För information om specifika studier, se avsnitt 5.1. Om den lägre dosen (100 mikrogram eller 500 IE) ges skall omfattningen av fetomaternell blödning fastställas med hjälp av tester.

Standarddos: 1 250 IE (250 mikrog).

Om produkten ges postnatalt skall den administreras till modern så snart som möjligt inom 72 timmar efter förlossning av ett Rh-positivt (D, D^{svag}, D^{partiell}) barn. Om mer än 72 timmar har förflutit skall produkten ges så snart som möjligt.

Den postnatala dosen skall ges även om antenatal profylax har getts och även om resterande aktivitet från den antenatala profylaxen kan påvisas i serum hos modern.

Om massiv fetomaternell blödning (> 4 ml (0,7–0,8 % av alla kvinnor)) misstänks, t.ex. i händelse av fetal/neonatal anemi eller intrauterin fosterdöd, skall blödningens omfattning fastställas med lämplig metod, t.ex. Kleihauer-Betkes syraelueringstest, för att påvisa fetalt HbF, eller med flödescytometri som specifikt identifierar Rh(D)-positiva celler. Ytterligare dos av immunglobulin anti-D ges då efter behov (10 mikrogram eller 50 IE) per 0,5 ml fetala röda blodkroppar.

Inkompatibla transfusioner av röda blodkroppar

Den rekommenderade dosen är 20 mikrogram (100 IE) immunglobulin anti-D per 2 ml transfunderat Rh(D)-positivt blod eller per 1 ml erytrocytkoncentrat. Konsultation med en specialist inom transfusionsmedicin rekommenderas för att utvärdera om byte av erytrocyter är genomförbart i syfte att minska mängden D-positiva röda blodkroppar i cirkulationen och för att definiera dendos anti-D-immunglobulin som krävs för att undertrycka immunisering. Uppföljande tester för D-positiva röda blodkroppar skall genomföras var 48:e timme och ytterligare anti-D ges till dess det inte finns några påvisbara D-positiva röda blodkroppar i cirkulationen. I alla händelser bör en maximal dos på 3 000 mikrogram (15 000 IE) inte överstigas på grund av en möjlig risk för hemolys.

Användning av en alternativ intravenös produkt rekommenderas eftersom adekvata plasmanivåer då kan uppnås omedelbart. Om ingen intravenös produkt finns tillgänglig skall den mycket stora volymen ges intramuskulärt under en period av flera dagar (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för barn är ännu inte fastställd.

Patienter med övervikt/fetma

Till patienter med övervikt/fetma ska användning av en intravenös anti-D-produkt övervägas (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

För intramuskulär användning.

Om stor volym (> 2 ml till barn eller > 5 ml till vuxna) krävs, är rekommendationen att ge den som flera doser på olika injektionsställen.

Vid koagulationsstörningar då intramuskulär injektion är kontraindicerat ska en alternativ intravenös produkt användas. Injektionen med Rhesonativ kan ges subkutant om intravenös produkt inte finns att tillgå. En kompress trycks försiktigt på injektionsstället efter administreringen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Överkänslighet mot humana immunglobuliner, särskilt hos patienter med antikroppar mot IgA.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Säkerställ att Rhesonativ inte ges i ett blodkärl, på grund av risken för chock. Injektion skall ske intramuskulärt. För att kontrollera att nålen inte befinner sig i ett blodkärl skall kolven i injektionssprutan dras tillbaka före injicering.

Vid postnatal användning skall produkten ges till modern, inte till det nyfödda barnet.

Produkten är inte avsedd för behandling av Rh(D)-positiva personer eller individer som redan immuniserats mot Rh(D)-antigen.

Patienterna bör observeras i minst 20 minuter efter intramuskulär injektion och i minst 1 timme vid oavsiktlig intravenös injektion.

Överkänslighet

Äkta överkänslighetsreaktioner är sällsynta men allergiliknande svar på anti-D-immunglobulin kan inträffa. Patienterna skall informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner såsom hudutslag, utbredd nässelfeber, tryck över bröstet, väsande andning, hypotension och anafylaxi. Behandlingen beror på typ och svårighetsgrad av reaktionen.

Rhesonativ innehåller spår av IgA. Även om anti-D immunglobulin med framgång har använts till personer med IgA-brist, kan individer med IgA-brist potentiellt utveckla IgA-antikroppar och få anafylaktiska reaktioner efter administrering av plasmaderiverade läkemedel som innehåller IgA. Behandlande läkare måste därför väga nyttan av behandling med Rhesonativ mot den potentiella risken för överkänslighetsreaktioner.

Humant immunglobulin anti-D kan i sällsynta fall inducera blodtrycksfall med anafylaktisk reaktion, även hos patienter som tidigare har tolererat behandling med humant immunglobulin.

Vid misstanke om allergiska eller anafylaktiska reaktioner skall injektionen avbrytas omedelbart. Vid chock insätts chockbehandling i enlighet med gällande rutin.

Hemolytiska reaktioner

Patienter som fått en inkompatibel transfusion och som får mycket stora doser immunglobulin anti-D skall övervakas kliniskt och med hjälp av biologiska parametrar pga. risken för hemolytiska reaktioner.

Tromboembolism

Arteriella och venösa tromboemboliska händelser inklusive hjärtinfarkt, slaganfall, djup ventrombos och lungemboli har associerats med användning av immunglobuliner. Även om tromboemboliska händelser inte har observerats i samband med Rhesonativ ska patienter vara tillräckligt hydrerade före användning av immunglobuliner. Försiktighet ska iaktas när det gäller patienter med befintliga riskfaktorer för trombotiska händelser (t.ex. hypertoni, diabetes mellitus och en bakgrund med vaskulär sjukdom eller trombotiska händelser, patienter med förvärvad eller nedärvd trombofili, patienter med långvariga perioder med immobilisering, kraftigt hypovolemiska patienter, patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet), särskilt i de fall där högre doser av Rhesonativ förskrivs.

Patienterna skall informeras om tidiga tecken på tromboemboliska händelser såsom andnöd, smärta och svullnad i extremiteter, fokala neurologiska symtom och bröstsmärta och ska rådås att omedelbart kontakta läkare om dessa symtom uppstår.

Missvisande resultat i serologiska tester

Efter injektion av immunglobulin kan den tillfälliga förhöjningen av passivt överförda antikroppar i patientens blod ge upphov till missvisande positiva resultat i serologiska tester.

Passiv överföring av antikroppar till erytrocytantigener, t.ex. A, B, D, kan ge upphov till missvisande resultat i vissa serologiska tester för erytrocytantikroppar, t.ex. antiglobulintestet (Coombs test), särskilt hos Rh(D)-positiva nyfödda vars mödrar har fått antenatal profylax.

Patienter med övervikt/fetma

Till patienter med övervikt/fetma rekommenderas en intravenös anti-D-produkt på grund av en risk för utebliven effekt vid intramuskulär injektion.

Överförbara agens

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agenser inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (hiv), hepatit B-virus (HBV), hepatit C-virus (HCV) och mot det icke höljeförsedda hepatit A-viruset (HAV).

Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus såsom parvovirus B19.

Det finns övertygande klinisk erfarenhet om att hepatit A och parvovirus B19 ej överförs med immunglobuliner. Det kan också förutsättas att antikroppsinnehållet på ett betydande sätt bidrar till virussäkerheten.

Det rekommenderas bestämt att varje gång Rhesonativ administreras till en patient ska produktnamn och batchnummer noteras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens batchnummer.

Viktig information om ett innehållsämne i Rhesonativ

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml (625 IE), d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande försvagade virusvacciner

Aktiv immunisering med levande försvagade virusvacciner (t.ex. mässling, påssjuka eller röda hund) bör ges först tre månader efter sista administrering av immunglobulin anti-D, eftersom immunglobulin kan minska effekten av vaccinet.

Om immunglobulin anti-D måste ges inom 2–4 veckor efter immunisering med levande försvagade virusvacciner kan effekten av vaccineringen minska.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Detta läkemedel är avsett för användning under graviditet.

Amning

Detta läkemedel kan användas i samband med amning.

Immunglobuliner utsöndras i human mjölk. Inga biverkningar relaterade till det studerade läkemedlet rapporterades hos barn födda av mer än 450 kvinnor som fick behandling med Rhesonativ postpartum.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier i djur har genomförts med Rhesonativ. Klinisk erfarenhet med humant immunglobulin anti-D tyder på att man inte kan förvänta sig några skadliga effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rhesonativ har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar som frossa, huvudvärk, yrsel, feber, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, artralgi, blodtrycksfall och måttlig ländryggsmärta kan emellanåt förekomma.

I sällsynta fall kan humana immunglobuliner orsaka ett plötsligt blodtrycksfall och, i enstaka fall, anafylaktisk chock, även då patienten inte har visat någon överkänslighet vid tidigare behandling.

Lokala reaktioner vid injektionsstället: svullnad, muskelsmärta, hudrodnad, induration, värmekänsla, klåda, blåmärke, lokal smärta, ömhet och utslag. Vissa av dessa reaktioner kan motverkas genom att stora doser fördelas på flera injektionsställen.

Beträffande säkerhet avseende överförbara agens, se 4.4.

Det finns inga robusta data om biverkningsfrekvensen i de kliniska studierna. Följande biverkningar har rapporterats:

I nedanstående tabell presenteras biverkningar enligt MedDRAs klassificering av organsystem och frekvens.

Frekvenser har utvärderats enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningar	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Hemolytiska reaktioner	ingen känd frekvens
Immunsystemet	Anafylaktisk chock, anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, överkänslighet	ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	ingen känd frekvens
Hjärtat	Hjärtklappning	ingen känd frekvens
Blodkärl	Hypotension	ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Väsande andning	ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Kräkningar, illamående	ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Hudreaktion, erytem, klåda, pruritus, urtikaria	ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber, obehagskänsla i bröstet, sjukdomskänsla, frossa. Vid injektionsstället: svullnad, smärta, hudrodnad, induration, värmekänsla, pruritus, hudutslag, klåda	ingen känd frekvens

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nyttariskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Följderna av en överdos är okända. Patienter som fått inkompatibel transfusion och får mycket höga doser av immunglobulin anti-D, skall övervakas kliniskt och med biologiska parametrar p.g.a. risken för hemolytiska reaktioner.

Hos övriga Rh(D)-negativa individer bör en överdos ej leda till mer frekventa eller allvarligare biverkningar än en normaldos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsera och immunglobuliner, immunglobuliner, specifika immunglobuliner: immunglobulin mot Rh-immunisering, ATC-kod: J06BB01

Immunglobulin anti-D innehåller specifika antikroppar (IgG) mot D(Rh)-antigenet hos humana erythrocyter.

Under graviditet, och särskilt i samband med förlossning, kan röda blodkroppar från fostret överföras till moderns cirkulation. Om kvinnan är Rh(D)-negativ och fostret är Rh(D)-positivt kan kvinnan bli immuniserad mot Rh(D)-antigenen och producera anti-Rh(D)-antikroppar som passerar placenta och kan ge upphov till hemolytisk sjukdom hos det nyfödda barnet. Passiv immunisering med immunglobulin anti-D förebygger Rh(D)-immunisering i över 99 % av fallen, under förutsättning att tillräckligt stor dos immunglobulin anti-D ges snabbt efter exponeringen för Rh(D)-positiva röda blodkroppar från fostret.

Den mekanism genom vilken immunglobulin anti-D undertrycker immunisering mot Rh(D)-positiva röda blodkroppar är inte känd. Suppressionen kan ha samband med att de röda blodkropparna förs bort från cirkulationen innan de når fram till immunkompetenta ställen, eller bero på mer komplexa mekanismer, såsom att lämpliga celler på lämpliga ställen känner igen det främmande antigenet och antigenpresentationen i närvaro eller frånvaro av antikroppar.

Studier på patienter med profylax efter förlossning (studie 1–6) och patienter med profylax före förlossning (studie 7)

Kliniska försök med Rhesonativ har utförts i syfte att utvärdera produktens effekt och säkerhet. Nedanstående tabell ger en översikt över de viktigaste effektresultaten:

Studie-ID	Indikation, antal försöks-personer	Rh-status moder/barn	Incidens av anti-D-antikroppar	Uppföljningstid
1	PPP, n=1 937	negativ/positiv	0,4 %	6 månader
2	PPP, n=2 117 PPP, n=723	negativ/positiv nästa barn positivt	0,1 % 0,7 %	4–6 månader, vid nästa graviditet eller förlossning
3	PPP, n=917	negativ/positiv	0,3 %	6 månader
4	PPP, n=665	negativ/positiv	0,2 %	6 månader
5	PPP, n=608 ANP*, n=103	negativ/positiv	0,3 % 0 %	6–8 månader 8 månader
6	PPP, n=475	negativ/positiv	0 %	i.u.
7	ANP* & PPP, n=529	negativ/positiv	0,4 %	8 månader

PPP: postpartum-profylax, ANP: antenatal profylax, i.u.: ingen uppgift

* 6–8 veckor före förväntat förlossningsdatum.

Från dessa studier kan man rimligen dra slutsatsen att behandling med Rhesonativ ger effektiv anti-D-profylax.

Studie av transfusion av Rh-inkompatibla blodkomponenter

Studie 8 bedömde effekten av Rhesonativ på 21 Rh-negativa frivilliga som injicerades med Rh-positiva, ABO-kompatibla röda blodkroppar från foster i mängder motsvarande 10 ml navelsträngsblod (1 fall), 25 ml (10 fall) och 50 ml (10 fall). Två till 3 dagar senare gavs 260 mikrog Rhesonativ intramuskulärt. Sex månader (i ett fall, 9 månader) efter experimentets början sågs inga serologiska bevis på Rh-immunisering hos någon av individerna. Sex månader till 2,5 år senare gavs 5 ml Rh-positivt, ABO-kompatibelt navelsträngsblod till 8 personer i gruppen som fick 25 ml och till samtliga 10 personer i den grupp som fick 50 ml. Efter 2 till 3 dagar injicerades 260 respektive 333 mikrog Rhesonativ. Efter ytterligare 6 månader (i ett fall, efter 8 månader) kunde inga Rh-antikroppar påvisas hos någon av försökspersonerna.

Utifrån dessa experimentella fynd drogs slutsatsen att Rh-profylax erhålls med 10 mikrog anti-D-immunoglobulin per ml blod från fostret. Med avseende på Rh-immunisering till följd av fetomaternal blödning i slutet av graviditeten konkluderades att en dos om 260 mikrog Rhesonativ förhindrar serologiskt påvisbar Rh-immunisering hos minst 998 av 1 000 Rh-negativa mödrar.

Farmakokinetisk studie med Rhesonativ

Rhesonativs grundläggande farmakokinetik och omsättning undersöktes hos 15 Rh-negativa gravida kvinnor som gavs Rhesonativ intramuskulärt i 28:e graviditetsveckan. Doserna var 125 mikrog till 8 och 250 mikrog till 7 av kvinnorna. Dessutom fick tre icke-gravida Rh-negativa kvinnor den mindre dosen.

Den biologiska halveringstiden för anti-D IgG efter en intramuskulär injektion av 125 mikrog till dessa kvinnor överensstämde med den som kunde förväntas enligt litteraturen (se avsnitt 5.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Humant anti-D-immunoglobulin för intramuskulär användning absorberas långsamt in i mottagarens cirkulation och uppnår en högsta nivå efter en fördröjning på 2–3 dagar.

Humant immunoglobulin anti-D har en halveringstid av 3–4 veckor. Halveringstiden kan variera från patient till patient.

IgG och IgG-komplex bryts ner i celler i det retikulo-endoteliala systemet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska säkerhetsuppgifter för humant immunoglobulin anti-D.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycin
Natriumklorid
Natriumacetat
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Innehållet i öppnad ampull skall användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Får ej frysas.

Förvara ampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Under hållbarhetstiden får produkten förvaras vid högst 25 °C i upp till 1 månad. Produkten får inte ställas tillbaka i kylskåpet efter denna period och skall kasseras därefter.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml och 2 ml lösning i ampull (glas typ I).

Förpackningsstorlekar: 1x1 ml, 1x2 ml och 10x2 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten bör uppnå rums- eller kroppstemperatur före administrering.

Färgen kan variera från färglös till blekgul upp till ljusbrun. Använd inte lösningar som är grumliga eller innehåller utfällningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Octapharma AB
112 75 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23715

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 februari 2008

Datum för den senaste förnyelsen: 01 januari 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.1.2022