

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rhesonativ, 625 j.m./ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Immunoglobulina ludzka anty-D. 1 ml zawiera:

Immunoglobulina ludzka anty-D 625 j.m. (125 µg)

Zawartość białka ludzkiego: 165 mg

w tym immunoglobuliny G co najmniej 95%

Zawartość IgA nie przekracza 0,05% całkowitej zawartości białka.

Jedna ampulka po 1 ml zawiera 625 j.m. (125 µg) immunoglobuliny ludzkiej anty-D.

Jedna ampulka po 2 ml zawiera 1250 j.m. (250 µg) immunoglobuliny ludzkiej anty-D.

Siła działania została określona na podstawie testu zgodnego z Farmakopeą Europejską. Równoważność jednostek międzynarodowych międzynarodowego preparatu referencyjnego określona jest przez Światową Organizację Zdrowia.

Rozkład podklas IgG (wartości przybliżone):

IgG1 70,5%

IgG2 26,0%

IgG3 2,8%

IgG4 0,8%

Maksymalna zawartość IgA wynosi 82,5 mikrogramów/ml.

Wyprodukowany z ludzkiego osocza pochodzącego od dawców.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór może przyjmować barwę od bezbarwnej przez bladożółtą do jasnobrązowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie immunizacji czynnikiem Rh (D) kobiet Rh (D) ujemnych w wieku rozrodczym

• Profilaktyka przed porodem

- Zaplanowana profilaktyka przed porodem
- Profilaktyka przed porodem zastosowana w następstwie komplikacji podczas ciąży, włącznie z: poronienie/poronienie zagrażające, ciąża pozamaciczna lub zaśniad groniasty, wewnątrzmaciczną śmiercią płodu, krwawienie przezłożyskowe wynikające z krwawienia przedporodowego, punkcja owodni, biopsja kosmówki, inne manipulacyjne zabiegi położnicze w trakcie ciąży, np.

obrót zewnętrzny, inwazyjne interwencje, kordocenteza, tępy uraz jamy brzusznej lub interwencja chirurgiczna w celu leczenia płodu.

- **Profilaktyka po porodzie**
 - Poród dziecka Rh (D) dodatniego (D, D^{slabe}, D^{częściowe})

Leczenie kobiet Rh (D) ujemnych w wieku rozrodczym po przetoczeniu niezgodnej krwi Rh (D) dodatniej lub innych produktów zawierających krwinki czerwone np. koncentrat płytek krwi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka immunoglobuliny anti-D powinna być dostosowana do poziomu kontaktu z krwinkami czerwonymi Rh (D) dodatnimi i ustalona na podstawie założenia, że około 10 mikrogramów (50 j.m.) immunoglobuliny anti-D neutralizuje 0,5 ml koncentratu krwinek czerwonych Rh (D) dodatnich lub 1 ml krwi Rh (D) dodatniej.

Na podstawie badań klinicznych preparatu Rhesonativ zaleca się następujące dawkowanie:

Zapobieganie immunizacji czynnikiem Rh (D) kobiet Rh (D) ujemnych

- *Profilaktyka przed porodem.* Zgodnie z ogólnymi zaleceniami obecnie podawane dawki wahają się w granicach 50-330 mikrogramów lub 250-1650 j.m.
 - Zaplanowana profilaktyka przed porodem:
Pojedyncza dawka (np. 250 µg lub 1250 j.m.) między 28 a 30 tygodniem ciąży lub dwie dawki w 28 i 34 tygodniu.
 - Profilaktyka przed porodem zastosowana w następstwie komplikacji podczas ciąży:
 - Pojedyncza dawka (np. 125 µg lub 625 j.m. przed 12 tygodniem ciąży) (np. 250 µg lub 1250 j.m. po 12 tygodniu ciąży) powinna zostać podana jak najszybciej, w ciągu 72 godzin i w razie potrzeby powtarzana co 6-12 tygodni przez okres trwania ciąży.
W przypadku punkcji owodni i biopsji kosmówkowej po zabiegu należy podać pojedynczą dawkę leku (np. 250 µg lub 1250 j.m.).

- *Profilaktyka po porodzie.* Zgodnie z ogólnymi zaleceniami, obecnie podawane dawki wahają się w granicach 100-300 mikrogramów lub 500-1500 j.m. Szczegółowe informacje z badań klinicznych, patrz punkt 5.1. W przypadku podania mniejszej dawki (100 mikrogramów lub 500 j.m.) należy określić wielkość krwawienia płodowo-matczynego.

Dawka standardowa: 1250 j.m. (250 µg).

Przy zastosowaniu po porodzie produkt powinien zostać podany matce jak najszybciej w ciągu 72 godzin od porodu dziecka Rh dodatniego (D, D^{slabe}, D^{częściowe}). Jeśli minęło więcej niż 72 godziny, nie należy rezygnować z podania produktu i podać go jak najszybciej.

Dawkę poporodową należy podać nawet w przypadku, gdy zastosowano profilaktykę przed porodem i można zaobserwować jej działanie rezydualne w surowicy matki.

W przypadku podejrzenia rozległego krwawienia płodowo-matczynego (ponad 4 ml (0,7%-0,8% kobiet)), np. przy niedokrwistości u płodu/norodka lub wewnątrzmaciczne

obumarciu płodu, powinno się ocenić jego wielkość za pomocą odpowiedniej metody, np. test z wymywaniem kwaśnym buforem Kleihauer-Betke stosowany do wykrywania HbF lub cytometria przepływowa stosowana w szczególności do identyfikacji krwinek RhD-dodatnich. Należy podać odpowiednio dodatkowe dawki immunoglobuliny anti-D (10 mikrogramów lub 50 j.m.) na 0,5 ml krwinek czerwonych płodu).

Przetoczenie niezgodnych krwinek czerwonych

Zalecana dawka wynosi 20 mikrogramów (100 j.m.) immunoglobuliny anti-D na 2 ml przetoczonej krwi Rh (D) dodatkowo lub na 1 ml koncentratu krwinek czerwonych. Zaleca się konsultację ze specjalistą transfuzjologii w celu oceny zasadności zabiegu wymiany krwinek czerwonych w celu zmniejszenia zawartości D-dodatnich krwinek czerwonych i określenia dawki immunoglobuliny anti-D koniecznej do zahamowania immunizacji. Należy przeprowadzać testy kontrolne na obecność krwinek czerwonych RhD-dodatnich co 48 godzin i kontynuować podawanie immunoglobuliny anti-D do momentu, aż niemożliwe będzie wykrycie w krwioobiegu krwinek czerwonych RhD-dodatnich. W każdych okolicznościach sugeruje się nieprzekraczanie dawki maksymalnej 3000 mikrogramów (15 000 j.m.) z uwagi na ryzyko hemolizy.

Zaleca się użycie alternatywnego produktu w postaci dożylniej, ponieważ jego zastosowanie pozwoli natychmiast osiągnąć odpowiednie stężenie w osoczu. Jeśli produkt w postaci dożylniej nie jest dostępny, należy podać bardzo dużą objętość domięśniowo przez okres kilku dni (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci.

Pacjentki z nadwagą

W przypadku pacjentek z nadwagą/otyłych należy rozważyć zastosowanie produktu anti-D do podawania dożylnego (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Rhesonativ powinien być podawany domięśniowo.

Jeżeli większe całkowite dawki (ponad 2 ml dla dzieci lub ponad 5 ml dla dorosłych) są wymagane, zaleca się podawanie ich w podzielonych dawkach w różne miejsca.

W przypadku zaburzeń krzepnięcia, gdy przeciwwskazane jest podawanie domięśniowe, można zastosować alternatywny produkt w postaci dożylniej. Wstrzyknięcie można podać podskórnym, jeśli produkt w postaci dożylniej nie jest dostępny. Wówczas powinno się zastosować delikatne uciśnięcie z zastosowaniem tamponu w miejscu wstrzyknięcia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję(e) czynną(e) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, zwłaszcza u pacjentek z przeciwciałami przeciwko IgA.

Nadwrażliwość na ludzkie immunoglobuliny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia wstrząsu należy upewnić się, że Rhesonativ nie jest podawany do naczynia krwionośnego. Wstrzyknięcia muszą być wykonane domięśniowo. Przed wstrzyknięciem należy odciągnąć tłoczek strzykawki w celu upewnienia się, że igła nie znajduje się w naczyniu krwionośnym.

W przypadku podawania po porodzie produkt jest przeznaczony do podawania dla matki. Nie powinien być podawany noworodkowi.

Produkt nie jest wskazany do podawania ani u osób Rh (D) dodatnich, ani u osób po wcześniejszej immunizacji antygenem Rh (D).

Pacjentów powinno obserwować się przez co najmniej 20 minut po podaniu i przez co najmniej 1 godzinę po pomyłkowym podaniu dożylnym.

Nadwrażliwość

Rzeczywiste reakcje nadwrażliwości zdarzają się rzadko, może jednak wystąpić reakcja typu alergicznego na immunoglobulinę anty-D. Należy poinformować pacjentki o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak pokrzywka w tym uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i reakcja anafilaktyczna. Niezbędne leczenie zależy od charakteru i ciężkości działania niepożądanego.

Produkt Rhesonativ zawiera niewielką ilość IgA. Immunoglobulina anty-D jest stosowana z powodzeniem w stanach wybiórczych niedoborów IgA, jednakże u pacjentek z niedoborem IgA mogą powstawać przeciwciała przeciwko IgA i mogą u nich wystąpić reakcje anafilaktyczne po podaniu produktów leczniczych uzyskanych z osocza i zawierających IgA. Lekarz powinien w związku z tym rozważyć korzyści leczenia produktem Rhesonativ, uwzględniając ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości.

W rzadkich przypadkach podanie ludzkiej immunoglobuliny anty-D może spowodować spadek ciśnienia krwi z reakcją anafilaktyczną, nawet u tych pacjentów, którzy wcześniej tolerowali leczenie ludzką immunoglobuliną.

Podejrzenie wystąpienia reakcji alergicznej lub anafilaktycznej wymaga natychmiastowego przerwania podawania. W przypadku wstrząsu należy wdrożyć standardowe postępowanie medyczne.

Reakcje hemolityczne

Pacjenci po przetoczeniu niezgodnej krwi i którzy otrzymują duże dawki immunoglobuliny anty-D powinni być obserwowani w warunkach klinicznych i powinni mieć wykonywane badania laboratoryjne ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji hemolitycznej.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Ze stosowaniem immunoglobulin wiążą się tętnicze i żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zawał mięśnia sercowego, udar, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna. Nie obserwowano zdarzeń zakrzepowo-zatorowych z związku ze stosowaniem produktu Rhesonativ, jednakże pacjentki powinni być odpowiednio nawodnione przed podaniem immunoglobulin. Należy zachować ostrożność u pacjentek z istniejącymi uprzednio czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowych (jak nadciśnienie, cukrzyca oraz choroba naczyń lub zdarzenia zakrzepowe w wywiadzie, nabyta lub dziedziczna skłonność do zakrzepicy, długi okresem unieruchomienia, ciężka hipowolemia i choroby zwiększające lepkość krwi), zwłaszcza w razie przepisania większych dawek produktu Rhesonativ.

Należy pouczyć pacjentki o pierwszych objawach zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takich jak duszność, ból i obrzęk kończyny, ogniskowe deficyty neurologiczne i ból w klatce piersiowej, i poradzić, aby w razie wystąpienia takich objawów skontaktować się z natychmiast z lekarzem.

Wpływ na wyniki testów serologicznych

Po wstrzyknięciu immunoglobuliny przejściowy wzrost biernie przeniesionych przeciwciał we krwi pacjentów może dawać fałszywie dodatnie wyniki testów serologicznych.

Bierne przeniesienie przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom erytrocytarnym, np. A, B, D może zakłócić przebieg pewnych testów serologicznych na obecność przeciwciał krwinek czerwonych, na przykład testu antyglobulinowego (test Coombsa), w szczególności w przypadku noworodków, których matki zostały poddane profilaktyce przed porodem.

Pacjentki z nadwagą/otyłe

W przypadku pacjentek z nadwagą/otyłych zaleca się zastosowanie dożylnego produktu anty-D z uwagi na możliwy brak skuteczności przy podaniu domięśniowym.

Czynniki zakaźne

Standardowe metody zapobiegania infekcjom wynikającym z leczenia produktami leczniczymi uzyskanymi z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badanie poszczególnych donacji oraz puli osocza na obecność swoistych markerów infekcji i włączenia skutecznych metod inaktywacji/usuwania wirusów w procesie wytwarzania. Pomimo to, w przypadku podawania produktów leczniczych uzyskanych z ludzkiej krwi lub osocza możliwość przeniesienia czynnika infekcyjnego nie może być całkowicie wyeliminowana. Dotyczy to także nieznanymi lub nowych wirusów lub innych patogenów.

Uważa się, że zastosowane procedury są skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i typu C (HCV) oraz bezotoczkowy wirus zapalenia wątroby typu A (HAV).

Zastosowane procedury mogą mieć ograniczoną skuteczność w stosunku do wirusów bezotoczkowych takich parwowirus B19.

Istnieje uspokajające doświadczenie kliniczne wobec braku przeniesienia wirusa zapalenia wątroby typu A czy parwowirusa B19 poprzez immunoglobuliny i zakłada się również, że obecność przeciwciał ma znaczący wpływ na bezpieczeństwo wirusologiczne produktu.

Stanowczo zaleca się, aby za każdym razem podawania pacjentowi produktu Rhesonativ, zapisywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania łączności pomiędzy danym pacjentem a serią produktu.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Rhesonativ

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 ml (625 j.m.), co znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy

Podawanie szczepionek zawierających żywe wirusy (takie jak odry, świnki czy różyczki) powinno być odroczone na 3 miesiące po ostatnim podaniu immunoglobuliny anty-D, ponieważ skuteczność tych szczepionek może być osłabiona.

Jeśli immunoglobulina anty-D musi być podana w przeciągu 2-4 tygodni po szczepieniu szczepionką zawierającą żywe wirusy, to skuteczność takiego szczepienia może być osłabiona.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ten produkt leczniczy przeznaczony jest dostosowania w ciąży.

Karmienie piersią

Ten produkt leczniczy można stosować podczas karmienia piersią.

Immunoglobuliny są wydzielane do mleka matki. W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono wystąpienia szkodliwych działań niepożądanych związanych z podawaniem leku u dzieci urodzonych przez ponad 450 kobiet, które otrzymały produkt Rhesonativ w okresie poporodowym.

Płodność

W przypadku produktu Rhesonativ nie przeprowadzono badań dotyczących płodności na zwierzętach. Doświadczenie kliniczne z ludzką immunoglobuliną anty-D sugeruje, że nie należy oczekiwać szkodliwego wpływu tego produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rhesonativ nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W okazjonalnych przypadkach mogą czasami wystąpić takie działania niepożądane jak dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, niskie ciśnienie tętnicze krwi i umiarkowany ból okolicy lędźwiowej.

W rzadkich przypadkach ludzkie immunoglobuliny mogą powodować nagle obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz, w odosobnionych przypadkach, wstrząs anafilaktyczny, nawet jeżeli po poprzednim podaniu produktu pacjentka nie wykazywała nadwrażliwości.

Reakcje lokalne w miejscu wstrzyknięcia: obrzęk, bolesność, zaczerwienienie, stwardnienie, miejscowe zwiększenie ciepłoty, swędzenia, zasinienie, miejscowy ból, tkliwość i wysypka; można zapobiec części z takich reakcji rozdzielając większe dawki na kilka miejsc wstrzyknięcia.

Bezpieczeństwo w zakresie czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Brak jest wystarczających danych pochodzących z badań klinicznych, dotyczących częstości występowania działań niepożądanych. Zgłaszano następujące działania niepożądane: W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz preferowaną terminologią).

Kategorie częstości występowania określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Reakcja hemolityczna	nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Wstrząs anafilaktyczny reakcja anafilaktyczna / rzekomoanafilaktyczna nadwrażliwość	nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	nieznana
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie	nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Świszczący oddech	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, nudności	nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcja skórna, rumień, swędzenie, świąd, pokrzywka	nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka dyskomfort w klatce piersiowej złe samopoczucie dreszcze	nieznana

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
	W miejscu wstrzyknięcia: obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, zwiększenie ciepłoty, świąd, wysypka, swędzenie	

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Skutki przedawkowania nie są znane. Pacjenci po pomyłkowym przetoczeniu niezgodnej krwi, którzy otrzymują bardzo duże dawki immunoglobuliny anti-D powinni być obserwowani w warunkach klinicznych i mieć wykonywane badania laboratoryjne ze względu na ryzyko reakcji hemolitycznej.

W innych przypadkach pacjentów Rh (D) ujemnych, przedawkowanie nie powinno prowadzić do występowania częstszych i bardziej nasilonych działań niepożądanych niż po podaniu normalnej dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny, immunoglobuliny, immunoglobuliny swoiste: immunoglobulina zapobiegająca uodpornieniu antygenem Rh0 D, kod ATC: J06BB01.

Immunoglobulina anti-D zawiera swoiste przeciwciała (IgG) przeciwko antygenowi D (Rh) ludzkich erytrocytów.

W okresie ciąży, a szczególnie podczas porodu, krwinki czerwone płodu mogą przedostać się do krwioobiegu matki. W przypadku gdy kobieta jest Rh (D) ujemna a płód Rh (D) dodatni, może dojść do immunizacji kobiety antygenem Rh (D) i może ona zacząć produkować przeciwciała anti-Rh (D), które przechodzą przez łożysko i mogą spowodować chorobę hemolityczną płodu. Bierna immunizacja immunoglobuliną anti-D zapobiega immunizacji

antygenem Rh(D) w ponad 99% przypadków, pod warunkiem, że wystarczająca dawka immunoglobuliny anti-D zostanie podana odpowiednio wcześniej po ekspozycji na Rh (D) dodatnie krwinki czerwone płodu.

Mechanizm powstrzymywania immunizacji Rh (D) dodatnimi krwinkami czerwonymi przy pomocy immunoglobuliny anti-D nie jest znany. Supresja immunizacji może być związana z: usunięciem krwinek czerwonych z krwioobiegu, zanim dostaną się do immunokompetentnych miejsc lub kompleksowym mechanizmem polegającym na rozpoznaniu obcego antygeny i prezentacji antygeny przez odpowiednie komórki w odpowiednich miejscach w obecności lub przy braku obecności przeciwciała.

Badania pacjentek, u których zastosowano profilaktykę poporodową (Badania 1-6) i pacjentek, u których zastosowano profilaktykę przed porodem (Badanie 7)

Celem badań klinicznych preparatu Rhesonativ była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu. Poniższa tabela jest przeglądem najważniejszych wyników w zakresie jego skuteczności:

Numer badania	Wskazanie, Liczba badanych	Rodzaj czynnika Rh Matka / Dziecko	Częstość występowania przeciwciał anti-D	Termin badania kontrolnego
1	PPP, L=1937	ujemny/dodatni	0,4%	6 miesięcy
2	PPP, L=2117 PPP, L=723	ujemny/dodatni kolejne dodatnie dziecko	0,1% 0,7%	4-6 miesięcy; w czasie następnej ciąży lub porodu
3	PPP, L=917	ujemny/dodatni	0,3%	6 miesięcy
4	PPP, L=665	ujemny/dodatni	0,2%	6 miesięcy
5	PPP, L=608 ANP*, L=103	ujemny/dodatni	0,3% 0%	6-8 miesięcy 8 miesięcy
6	PPP, L=475	ujemny/dodatni	0%	nie podano
7	ANP* i PPP, L=529	ujemny/dodatni	0,4%	8 miesięcy

PPP: profilaktyka poporodowa; ANP: profilaktyka przed porodem;

** 6-8 tygodni przed spodziewaną datą porodu.*

Z badań tych można łatwo wywnioskować, że stosowanie preparatu Rhesonativ zapewnia skuteczną profilaktykę konfliktu serologicznego.

Badanie w zakresie przetoczenia niezgodnych pod względem czynnika Rh elementów krwi

W **Badaniu 8** ocenie poddano skuteczność zastosowania preparatu Rhesonativ u 21 Rh ujemnych ochotników, którym wstrzyknięto Rh dodatnie, zgodne w układzie grupowym ABO krwinki czerwone płodu w ilościach odpowiadających 10 ml krwi pępowinowej (1 przypadek), 25 ml (10 przypadków) i 50 ml (10 przypadków). Dwa do trzech dni później

podano badanym domięśniowo 260 µg preparatu Rhesonativ. Po sześciu miesiącach (w 1 przypadku po 9 miesiącach) od rozpoczęcia eksperymentu nie stwierdzono u żadnego z badanych serologicznych dowodów na wystąpienie immunizacji Rh. Następnie w okresie od 6 miesięcy do 2,5 lat 8 badanych z grupy 25 ml i wszystkich 10 badanych z grupy 50 ml otrzymało 5 ml Rh dodatniej, zgodnej w układzie grupowym ABO krwi pępowinowej. Po 2-3 dniach wstrzyknięto im odpowiednio 260 i 333 µg preparatu Rhesonativ. Po kolejnych 6 miesiącach (w 1 przypadku po 8 miesiącach) nie stwierdzono obecności przeciwciał Rh u żadnego z badanych.

Na podstawie tych eksperymentalnych wyników stwierdzono, że w celu profilaktyki konfliktu serologicznego należy podać 10 µg immunoglobuliny anti-D na ml krwi płodu. Jeśli chodzi o immunizację Rh będącą wynikiem krwawienia płodowo-matczynego mającą miejsce pod koniec ciąży, stwierdzono, że dawka 260 µg preparatu Rhesonativ zapobiega rozpoznawanej serologicznie immunizacji Rh w przypadku przynajmniej 998 z 1000 matek Rh ujemnych.

Farmakokinetyczne badanie preparatu Rhesonativ

Podstawową farmakokinetykę i obrót metaboliczny preparatu Rhesonativ badano u piętnastu ciężarnych kobiet z negatywnym Rh, w przypadku których preparat podawano domięśniowo w 28 tygodniu ciąży. U ośmiu kobiet zastosowano dawki 125 µg preparatu; w przypadku pozostałych siedmiu kobiet wielkość dawki wynosiła 250 µg. Jednocześnie u trzech kobiet niebędących w ciąży i posiadających grupę krwi Rh- zastosowano mniejszą dawkę preparatu.

Uzyskane dane dotyczące biologicznego okresu półtrwania swoistych przeciwciał (IgG) anti-D przy domięśniowych wstrzyknięciach 125 µg preparatu potwierdzają informacje opisane w literaturze medycznej (patrz punkt 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ludzka immunoglobulina anti-D jest powoli wchłaniana do krążenia pacjentki i osiąga maksymalne stężenie z opóźnieniem wynoszącym 2-3 dni.

Okres półtrwania immunoglobuliny ludzkiej anti-D wynosi 3-4 tygodnie. Okres półtrwania może różnić się u poszczególnych pacjentów.

IgG i jej kompleksy ulegają degradacji w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie są dostępne niekliniczne dane o bezpieczeństwie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicyna
Sodu chlorek
Sodu octan
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

Zawartość ampułki zużyć natychmiast po otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W okresie ważności produkt może być przechowywany w temperaturze poniżej 25°C do jednego miesiąca, bez konieczności ponownego umieszczenia go w lodówce, ale musi zostać wyrzucony jeśli nie zostanie w tym czasie zużyty.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml i 2 ml roztworu w ampułce (szkło typu I).

Wielkość opakowania: 1 ampłka po 1 ml, 1 ampłka po 2 ml i 10 ampulek po 2 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem produkt należy doprowadzić do temperatury pokojowej lub temperatury ciała.

Roztwór może przyjmować barwę od bezbarwnej przez bladożółtą do jasnobrązowej. Nie należy używać roztworu niejednorodnego lub zawierającego osad.

Niezużyty produkt leczniczy lub jego resztki należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Octapharma (IP) SPRL
Allée de la Recherche 65
1070 Anderlecht
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14613

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 kwietnia 2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 stycznia 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.05.2021