

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rhesonativ 625 IU/ml, injekční roztok.

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lidský anti-D imunoglobulin.

1 ml obsahuje

Imunoglobulinum humanum anti-D 625 IU (125 µg)

Obsah lidské bílkoviny 165 mg

z toho imunoglobulinu G nejméně 95 %

Obsah IgA nepřesahuje 0.05% celkového obsahu bílkoviny.

1ml ampulka obsahuje 625 UI (125 µg) imunoglobulinum humanum anti-D.

2ml ampulka obsahuje 1250 UI (250 µg) imunoglobulinum humanum anti-D.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3 LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Barva roztoku se může lišit od bezbarvé po slabě nažloutlou až světle hnědou.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence Rh(D) izoimunizace u Rh(D) negativních žen

• Prenatální profylaxe

- Plánovaná prenatální profylaxe
- Prenatální profylaxe po komplikacích v těhotenství včetně následujících případů: Potrat/hrozící potrat, ektopické těhotenství nebo hydatiformní mola, intrauterinní smrt plodu (IUFD), transplacentární krvácení v důsledku předporodního krvácení, amniocentézy, biopsie choria, porodnických nápravných zákroků, např. zevního obratu, invazivních zásahů, kordocentézy, tupého úrazu břicha nebo léčebného zásahu u plodu.

• Postnatální profylaxe

- Těhotenství/porod Rh (D) pozitivního dítěte (D, D^{weak}, D^{partial})

Léčba Rh(D) negativních osob po transfúzi inkompatibilní Rh(D) pozitivní krve nebo jiných produktů obsahujících červené krvinky např. koncentrátu krevních destiček.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka anti-D imunoglobulinu se určí podle úrovně vystavení Rh(D) pozitivním červeným krvinkám a na základě znalosti, že 0,5ml balení Rh(D) pozitivních červených krvinek nebo

1 ml Rh(D) pozitivní krve se neutralizuje přibližně 10 mikrogramy (50 IU) anti-D imunoglobulinu.

Na základě klinických studií provedených s Rhesonativem se doporučují následující dávky.

Prevence Rh(D) izoimunizace u Rh(D) negativních žen

- **Prenatální profylaxe** Podle všeobecných doporučení se v současné době podávají dávky v rozmezí 50–330 mikrogramů neboli 250–1650 IU. Podrobnosti o konkrétní studii naleznete v části 5.1.
 - Plánovaná prenatální profylaxe:

Jedna dávka (např. 250 µg nebo 1250 IU) ve 28. až 30. týdnu těhotenství nebo dvě dávky ve 28. a 34. týdnu.
 - Prenatální profylaxe po komplikacích v těhotenství:

Jedna dávka (např. 125 µg nebo 625 IU do 12. týdne těhotenství) (e.g. 250 µg nebo 1250 IU po 12. týdnu těhotenství) se podá co nejdříve během 72 hodin a v případě potřeby opakovaně v 6–12týdenních intervalech v průběhu těhotenství.

Po amniocentéze chorionické biopsii se podá jedna dávka (např. 250 µg nebo 1250 IU).
- **Poporodní profylaxe** Podle všeobecných doporučení se v současné době podávají dávky v rozmezí 100–300 mikrogramů neboli 500–1500 IU. Podrobnosti o konkrétní studii naleznete v části 5.1. V případě podání nižší dávky (100 mikrogramů nebo 500 IU) je třeba zjistit rozsah fetomaternálního krvácení.

Standardní dávka: 1250 IU (250 µg).

Při užití po porodu je třeba matce podat přípravek co nejdříve během 72 hodin po porodu Rh pozitivního (D, D^{weak}, D^{partial}) dítěte. Přípravek je nutno podat co nejdříve i v případě, že od porodu již uplynulo více než 72 hodin.

Poporodní dávku je nutné podat, i když byla podána předporodní profylaxe, a dokonce i v případě, kdy lze prokázat zbytkovou aktivitu prenatální profylaxe v séru matky.

Pokud existuje obava z rozsáhlého fetomaternálního krvácení (> 4 ml (0,7 % – 0,8 % žen)), např. v případě anémie plodu/novorozence nebo intrauterinní smrti plodu, určí se jeho rozsah pomocí vhodné metody, např. Kleihauer-Betkeovým testem ke zjištění fetálního hemoglobinu nebo průtokovou cytometrií, která specificky identifikuje Rh(D) pozitivní buňky. Další dávky anti-D imunoglobulinu se podávají adekvátně (10 mikrogramů neboli 50 IU) na 0,5 ml červených krvinek plodu.

Inkompatibilní transfúze červených krvinek

Doporučená dávka je 20 mikrogramů (100 IU) anti-D imunoglobulinu na 2 ml transfundované Rh(D) pozitivní krve nebo na 1 ml koncentrátu červených krvinek. Vhodná dávka se určí v konzultaci s odborníkem na transfúzi krve. Následné testy na Rh(D) pozitivní červené krvinky se provádí každých 48 hodin a další anti-D imunoglobulin se podává až do odstranění všech Rh(D) pozitivních červených krvinek z krevního oběhu. Maximální dávka 3000 mikrogramů (15000 IU) je dostatečná v případě rozsáhlejších inkompatibilních transfúzí, bez ohledu na to, zda je transfundovaný objem větší než 300 ml Rh(D) pozitivních červených krvinek.

Doporučuje se užití alternativního intravenózního přípravku, jelikož tak se okamžitě dosáhne adekvátních hladin v plazmě. Není-li k dispozici žádný intravenózní přípravek, podává se v průběhu několika dní vyšší dávka intramuskulárně.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla dosud stanovena.

Způsob podání

Pro intramuskulární užití

Je-li vyžadováno podání velkého objemu (>2 ml u dětí a >5 ml u dospělých), doporučuje se podat jej rozdělený do menších dávek do různých míst.

Pokud je intramuskulární podávání kontraindikováno (krvácivé stavy), lze injekci podat subkutánně, není-li k dispozici žádný přípravek pro intravenózní podávání. Po aplikaci je třeba místo vpichu pečlivě rukou stlačit.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zajistěte, aby Rhesonativ nebyl podán do krevní cévy, protože hrozí riziko šoku. Injekce se podávají intramuskulárně; před podáním injekce je třeba opatrně vytáhnout píst stříkačky, aby se ověřilo, že nedošlo k napíchnutí cévy.

V případě použití po porodu je přípravek určen pro podání matce. Nesmí být podáván novorozенému dítěti.

Tento přípravek není určen k použití ani u Rh(D) pozitivních jedinců ani u jedinců již imunizovaných vůči Rh(D) antigenu.

Pacienti by měli být sledováni nejméně 20 minut po podání přípravku a nejméně jednu hodinu po neúmyslné intravenózní injekci.

Vzácně může anti-D imunoglobulin vyvolat pokles krevního tlaku s anafylatickým šokem, dokonce u pacientů, kteří předchozí léčbu lidským imunoglobulinem snášeli.

Při podezření na reakci alergického nebo anafylaktického typu, je třeba okamžitě přerušit injikování. V případě šoku je třeba aplikovat standardní lékařské ošetření při šoku.

S užíváním imunoglobulinů jsou spojeny tepenné a žilní trombo-embolické příhody včetně infarktu myokardu, mozkové příhody, hluboké žilní trombózy a pulmonální embolie. Trombo-embolické příhody nejsou pozorovány u přípravku Rhesonativ, což může být důsledkem nízkých dávek, které se obvykle užívají. Zvýšenou pozornost je třeba věnovat pacientům s již existujícími rizikovými faktory trombotických příhod (například pokročilý věk, vysoký tlak, diabetes mellitus a v anamnéze vaskulární onemocnění nebo trombotické epizody, pacienti se získanými nebo dědičnými trombofilickými onemocněními, pacienti s dlouhým obdobím nehybnosti, závažně hypovolemičtí pacienti, pacienti s nemocemi, které zvyšují viskozitu krve), zejména jsou-li předepisovány vyšší dávky přípravku Rhesonativ.

Pravé reakce z přecitlivělosti jsou vzácné, může však dojít k odezvě alergického typu na Anti-D imunoglobulin. Pacienty je třeba informovat o časných příznacích přecitlivělosti zahrnujících kopřivku, a to i generalizovanou, tlak na hrudníku, sípot, hypotenzi a anafylaxi. Léčba závisí na povaze a závažnosti nežádoucího účinku.

Rhesonativ obsahuje malé množství IgA. Ačkoliv byl anti-D imunoglobulin úspěšně používán k léčbě vybraných jedinců s deficiencí IgA, jedinci s nedostatkem IgA mají potenciál ke vzniku IgA protilátek a anafylaktických reakcí po podání krevních složek obsahujících IgA. Ošetřující lékař proto musí zvážit prospěšnost léčby pomocí Rhesonativu a potenciální rizika reakce z přecitlivělosti.

Vzhledem k riziku hemolytické reakce je třeba sledovat klinicky a stanovením biologických parametrů při inkompatibilní transfúzi pacienty, kteří dostávají velmi vysoké dávky anti-D imunoglobulinu.

Standardní opatření pro prevenci infekcí vznikajících následkem použití lékových výrobků připravených z lidské krve či plazmy zahrnují výběr dárců, screening jednotlivých odběrů a poolů plazmy na specifické markery infekce a efektivní kroky při výrobě zaměřené na deaktivaci a odstranění virů. I přes tato opatření nelze při podávání léčivých přípravků připravených z lidské krve nebo plazmy zcela vyloučit přenesení původců infekce. Toto se týká i neznámých či nově objevených virů a dalších patogenů.

Přijatá opatření jsou považována za efektivní pro viry s obalem, např. HIV, HBV a HCV, a pro virus bez obalu HAV.

Přijatá opatření mohou mít omezené účinky proti virům bez obalu, např. parvoviru B19.

Existuje opakovaná klinická zkušenost, že s imunoglobuliny se nepřenáší hepatitida A či parvovirus B19, a lze předpokládat, že obsah protilátek přispívá podstatným způsobem k obraně proti virům.

Důrazně se doporučuje zaznamenat při každém podání dávky Rhesonativu pacientovi název výrobku a číslo šarže, aby byly uchovávány záznamy o použitých šaržích a mohl být vysledován vztah mezi pacientem a šarží produktu.

Interference se sérologickým testováním

Po injekci imunoglobulinu může mít přechodný vzestup různých pasivně přenesených protilátek za následek falešně pozitivní výsledky serologického testování.

Pasivní přenos protilátek na antigeny erytrocytů, např. A, B, D, může interferovat s některými sérologickými testy na protilátky červených krvinek, například antiglobulinovým testem (Coombsův test), zvláště u Rh(D) pozitivních novorozenců, jejichž matky obdržely prenatální profylaxi.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vakciny se živými oslabenými viry

Aktivní imunizace vakcínami se živými viry (např. spalničky, příušnice nebo zarděnky) by neměla být provedena dříve, než tři měsíce po posledním podání anti-D imunoglobulinu, poněvadž účinnost vakcíny připravené ze živých virů může být snížena.

Jestliže je třeba podat anti-D imunoglobulin dva až čtyři týdny po vakcinaci živým virem, pak může být účinnost takové vakcinace snížena.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Tento léčivý přípravek je určen pro použití v těhotenství.

Fertilita

S přípravkem Rhesonativ nebyly prováděny studie reprodukční toxicity na zvířatech. Nicméně klinické zkušenosti s lidským anti-D imunoglobulinem nasvědčují tomu, že se neočekávají žádné škodlivé účinky na reprodukci.

Kojení

Tento léčivý přípravek lze během kojení podávat.

Imunoglobuliny se vylučují do mateřského mléka. V rámci studie u dětí narozených více než 450 ženám, které obdržely standardní dávky Rhesonativu v poporodní době, nebyly zaznamenány žádné neočekávané příhody spojené s podáváním léku.

4.7 Účinky na schopost řídit a obsluhovat stroje

Nebyl pozorován žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V místě injekce může být pozorována bolestivost a citlivost; tomu je možné zabránit rozdělením aplikace větších dávek do několika míst.

Informace o virologické bezpečnosti naleznete v bodu 4.4.

Z klinických zkoušek nejsou k dispozici žádné údaje o frekvenci nežádoucích účinků. Byly zaznamenány následující nežádoucí účinky:

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Hemolytické reakce
Poruchy imunitního systému	Anafylaktický šok, anafylaktická/anafylaktoidní reakce, hypersesivita
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy
Srdeční poruchy	Tachykardie
Cévní poruchy	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dýchavičnost
Gastrointestinální poruchy	Zvracení, nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní reakce, erytém, svrbění, svědění, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Arthralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie, hrudní potíže, nevolnost, mrazení, reakce v místě vpichu (např. otok, bolest, erytém, ztvrdnutí, teplota, svědění, vyrážka)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

4.9 Předávkování

Nejsou známy žádné údaje týkající se důsledků předávkování. Vzhledem k riziku hemolytické reakce je třeba sledovat klinicky a stanovením biologických parametrů pacienty po inkompatibilní transfúzi, kteří dostávají velmi vysoké dávky anti-D imunoglobulinu.

U ostatních Rh(D) negativních osob by předávkování nemělo vést k častějším nebo závažnějším nežádoucím účinkům, než po normální dávce.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunitní séra a imunoglobuliny:

anti-D (Rh) imunoglobulin.

ATC kód: J06BB01.

Anti-D imunoglobulin obsahuje specifické protilátky (IgG) proti D(Rh) antigenu lidských erytrocytů.

Během těhotenství a zvláště v průběhu porodu se fetální červené krvinky mohou dostat do krevního oběhu matky. Pokud je žena Rh(D) negativní a plod Rh(D) pozitivní, může se žena stát imunizovanou vůči Rh(D) antigenu a produkovat anti-Rh(D) protilátky, které projdou placentou a mohou způsobit hemolytickou nemoc u novorozence. Pokud je matce dostatečně brzy po vystavení červeným krvinkám Rh(D) pozitivního plodu podána přiměřená dávka anti-D imunoglobulinu, zabrání pasivní imunizace anti-D imunoglobulinem Rh(D) izoimunizaci ve více než 99 % případů.

Mechanismus, kterým anti-D imunoglobulin potlačuje izoimunizaci vůči Rh(D) pozitivním červeným krvinkám není znám. Potlačení může souviset s odstraněním červených krvinek z krevního oběhu před dosažením imunokompetentních míst nebo může být způsobeno komplexnějším mechanismem zahrnujícím rozpoznání cizího antigenu a indikaci antigenu příslušnými buňkami na příslušných místech v přítomnosti nebo nepřítomnosti protilátek.

Studie u pacientů s poporodní profylaxí (studie 1–6) a u pacientů s prenatální profylaxí (studie 7)

Klinické testy s Rhesonativem se uskutečnily s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost přípravku. V následující tabulce je uveden přehled nejvýznamnějších výsledků přepočtených na účinnost:

ID studie	Indikace, počet subjektů	Rh faktor matka/dítě	Výskyt anti-D protilátek	Doba sledování
1	PPP, n=1 937	negativní/pozitivní	0,4 %	6 měsíců
2	PPP, n=2 117 PPP, n=723	negativní/pozitivní další pozitivní dítě	0,1 % 0,7 %	4–6 měsíců; při dalším těhotenství nebo porodu
3	PPP, n=917	negativní/pozitivní	0,3 %	6 měsíců
4	PPP, n=665	negativní/pozitivní	0,2 %	6 měsíců
5	PPP, n=608 PNP*, n=103	negativní/pozitivní	0,3 % 0 %	6–8 měsíců 8 měsíců
6	PPP, n=475	negativní/pozitivní	0 %	b.z.
7	PNP* a PPP, n=529	negativní/pozitivní	0,4 %	8 měsíců

PPP: poporodní profylaxe; PNP: prenatální profylaxe; b.z.: bez záznamu

* 6–8 týdnů před očekávaným datem porodu

Z této studie lze odůvodněně vyvodit, že léčba Rhesonativem poskytuje účinnou anti-D profylaxi.

Studie transfúze Rh inkompatibilních krevních komponent

Studie 8 hodnotí účinnost Rhesonativu u 21 Rh negativních dobrovolníků, kteří byli injikováni Rh pozitivními, ABO kompatibilními fetálními červenými krvinkami v množství odpovídajícím 10 ml (1 případ), 25 ml (10 případů) a 50 ml (10 případů) pupečnickové krve. O dva až tři dny později bylo podáno intramuskulárně 260 mg Rhesonativu. Po šesti měsících (v 1 případě po 9 měsících) od zahájení experimentu nebyl u žádného jedince nalezen sérologický důkaz Rh izoimunizace. Po šesti měsících až 2,5 letech 8 subjektů ze skupiny „25 ml“ a všech 10 subjektů ze skupiny „50 ml“ obdrželo 5 ml Rh pozitivní, ABO kompatibilní pupečnickové krve. Po 2 až 3 dnech bylo injikováno 260, resp. 333 mg Rhesonativu. Po dalších 6 měsících (v jednom případě po 8 měsících) nebyly u žádného subjektu detekovány Rh protilátky.

Z výsledků tohoto experimentu vyplynulo, že Rh profylaxe se dosáhne pomocí 10 mg anti-D imunoglobulinu na 1 ml fetální krve. Pokud jde o Rh izoimunizaci s ohledem na fetomaterní krvácení na konci těhotenství, zjistilo se, že dávka 260 mg Rhesonativu zabrání sérologicky detekované Rh izoimunizaci minimálně u 998 z 1000 Rh negativních matek.

Farmakokinetická studie s Rhesonativem

Základní farmakokinetika a přeměna Rhesonativu byla zjišťována u patnácti RH negativních těhotných žen, kterým byl podán Rhesonativ intramuskulárně ve 28. týdnu

těhotenství. Osmi ženám byly podány dávky 125 µg a sedmi 250 µg. Malé dávky byly podány třem Rh negativním ženám, které nebyly těhotné.

Biologický poločas anti-D IgG po intramuskulárním injekčním podání 125 µg odpovídal u těchto žen údajům uváděným v literatuře (viz kapitola 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přibližně za 20 minut po nitrosvalové injekci se v krvi objeví první měřitelné hladiny protilátek. Nejvyšší hladiny v séru lze obvykle zjistit o dva až tři dny později.

Poločas lidského anti-D imunoglobulinu je tři až čtyři týdny. Tento poločas se může u jednotlivých pacientů lišit.

IgG a komplexy IgG jsou odbourávány v buňkách retikuloendoteliálního systému.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou k dispozici žádné neklinické bezpečnostní údaje týkající se lidského anti-D imunoglobulinu.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycin
Chlorid sodný
Natrium-acetát
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

Obsah otevřené ampulky je třeba použít okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C). Uchovávejte ampulky v krabičce aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 ml a 2 ml roztoku v ampulce (typ I sklo).
Velikost balení: 1 x 1 ml, 1 x 2 ml a 10 x 2 ml
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím je třeba přípravek zahřát na pokojovou nebo tělesnou teplotu.

Barva se může lišit od bezbarvé po nažloutlou až světle hnědou. Nepoužívejte roztoky, které jsou zkalené nebo obsahují usazeniny.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

59/134/06-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 05.04.2006

Datum posledního prodloužení registrace: 08.02.2012

10 DATUM REVIZE TEXTU

30. 5. 2018