

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 µg)
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 µg) ihmisen anti-D-immunoglobuliinia.

2 ml:n ampulli sisältää 1 250 IU (250 µg) 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.

Liuoksen 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 verihutale 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-valmisteella 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 µg tai 1 250 IU) raskausviikolla 28–30 tai kaksi annosta raskausviikoilla 28 ja 34.
 - Synnytystä edeltävä profylaksia raskauskomplikaatioiden jälkeen:
 - Yksittäinen annos (esim. 125 µg tai 625 IU ennen raskausviikkoa 12) (esim. 250 µg 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 µg 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 µg).

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/vastasynnyneen anemia tai kohdunsisäinen kuolema, verenvuodon laajuus on tutkittava soveltuvalla menetelmällä, esim. Kleihauer-Betken happoeluutiotesillä sikiön HbF:n selvittämiseksi tai virtaussytometrian 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

Suosittu 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 verenkierrossa. 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 jälkepäin 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

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 nokkospaukammat, 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.

Hemolyytiset reaktiot

Potilaita, joille on annettu väärän tyyppistä verta ja suuria annoksia anti-D-immunoglobuliinia, on tarkkailtava kliinisesti ja biologisia parametreja on seurattava hemolyyttisen 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 infektion merkkiaineiden seulonta yksittäisistä luovutuseristä ja plasmapoleista 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 vihurirokkorokotteet) 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 injektio kohdassa: turvotus, lihaskipu, punoitus, kovettuminen, paikallinen kuumotus, kutina, mustelmat, kipu, arkuus ja ihottuma, jotkin näistä reaktioista voidaan estää jakamalla suuret annokset useisiin injektio kohtiin.

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 kudos	Ihoreaktio, eryteema, kutina, pruritus, nokkosihottuma	tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Artralgia	tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, epämiellyttävä tunne rinnassa, huonovointisuus, vilunväristykset. Injektio kohdassa: turvotus, kipu, punoitus, kovettuminen, kuumotus, kutina, ihottuma, syyhyäminen	tuntematon

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

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/	0,3 %	6 kuukautta

		positiivinen		
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 µg Rhesonativia. Kuuden kuukauden kuluttua (yhdessä tapauksessa 9 kuukauden kuluttua) koehenkilöistä 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 µg Rhesonativia. Seuraavan kuuden kuukauden kuluttua (yhdessä tapauksessa 8 kuukauden kuluttua) yhdestäkään koehenkilössä ei havaittu Rh-vasta-aineita.

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

30 kuukautta.

Avatun ampullin sisältö on käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C –8 °C). Pidä ampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 ml ja 2 ml liuosta ampullissa (tyypin I lasia).
Pakkauskoot: 1 x 1 ml, 1 x 2 ml ja 10 x 2 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 MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.02.2019