

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rhesonativ 625 UI/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml conține: Imunoglobulină umană anti-D 625 UI (125μg).

Conținut de proteină umană 165 mg din care imunoglobulină G, cel puțin 95%.

Conținutul de IgA nu depășește 0,05% din conținutul total de protein.

O fiolă de 1 ml conține 625 UI (125 μg) de imunoglobulină umană anti-D.

O fiolă de 2 ml conține 1250 UI (250 μg) de imunoglobulină umană anti-D.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Culoarea soluției poate varia de la incolor la galben deschis până la brun deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

1. Prevenția imunizării Rh(D) la femei cu Rh(D) negativ:

• *profilaxie prenatală:*

- profilaxie prenatală planificată;
- profilaxie prenatală, ca urmare a complicațiilor din timpul sarcinii, inclusiv: avort/iminență de avort, sarcină ectopică sau molă hidatiformă, deces fetal intrauterin (DFIU), hemoragie transplacentară (HTP) rezultată din hemoragie ante-partum (APH), amniocenteză, biopsie corionică, proceduri obstetricale manipulative, de exemplu versiune externă, intervenții invazive, cordocenteză, traumatism abdominal închis sau intervenție terapeutică la făt.

• *profilaxia postnatală:*

- nașterea unui copil cu Rh(D) pozitiv (D, Dslab, Dparțial).

2. Tratamentul persoanelor cu Rh(D) negativ după transfuzii cu sânge incompatibil, Rh(D) pozitiv sau cu alte medicamente care conțin hematii (de exemplu concentrat trombocitar).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de imunoglobulină anti-D trebuie determinată în conformitate cu nivelul de expunere la hematiile Rh(D) pozitiv și se bazează pe cunoașterea faptului că 0,5 ml concentrat de hematii Rh(D) 2 pozitiv sau 1 ml sânge Rh (D) pozitiv este neutralizat de aproximativ 10 micrograme (50 UI) de imunoglobulină anti-D.

Pe baza studiilor clinice efectuate cu Rhesonativ, sunt recomandate următoarele doze.

Prevenția imunizării Rh (D) la femeile cu Rh(D) negativ

• *Profilaxie prenatală*

În conformitate cu recomandările generale, dozele administrate în mod obișnuit sunt cuprinse în intervalul 50-330 micrograme sau 250-1650 UI. Pentru detalii specifice ale studiului vezi pct. 5.1.

- *Profilaxie prenatală planificată*: o doză unică (de exemplu 250 µg sau 1250 UI) în săptămânile 28-30 de sarcină sau administrarea a două doze, în săptămâna 28 și în săptămâna 34.
- *Profilaxie prenatală ca urmare a complicațiilor din timpul sarcinii*: o doză unică (de exemplu 125 µg sau 625 UI, înainte de cea de-a 12-a săptămână de sarcină) sau o doză unică (de exemplu 250 µg sau 1250 UI după cea de-a 12-a săptămână de sarcină) trebuie administrată cât mai curând posibil, în decurs de 72 de ore, și, dacă este necesar, se va administra repetat, la interval de 6-12 săptămâni, pe toată perioada sarcinii. După amniocenteză și biopsie corionică, trebuie administrată o doză unică (de exemplu 250 µg sau 1250 UI).

- **Profilaxie postnatală**

În conformitate cu recomandările generale, dozele administrate în mod obișnuit sunt cuprinse în intervalul 100-300 micrograme sau 500-1500 UI. Pentru detalii specifice ale studiului, vezi pct. 5.1. În cazul în care este administrată doza mai mică (100 micrograme sau 500 UI) este necesară evaluarea cantitativă a hemoragiei materno-fetale.

Doza standard: 1250 UI (250 µg).

În cazul utilizării postnatale, acest medicament trebuie administrat mamei, cât mai curând posibil, în decurs de 72 de ore de la nașterea unui copil cu Rh pozitiv (D, Dslab, Dparțial). Dacă au trecut mai mult de 72 de ore, medicamentul nu trebuie evitat, ci administrat cât mai curând posibil.

Doza postnatală trebuie administrată chiar și în cazul în care a fost efectuată profilaxie prenatală și chiar dacă, în serul matern, poate fi demonstrată activitate reziduală, ca rezultat al profilaxiei prenatale.

Dacă este suspectată o hemoragie masivă materno-fetală [(> 4 ml (0,7%-0,8% din femeii)], de exemplu în cazul anemiei fetale/neonatale sau al decesului fetal intrauterin, aceasta trebuie cuantificată printr-o metodă adecvată, cum este testul de eluție acidă Kleihauer-Betke pentru detectarea HbF fetale sau citometrie în flux, pentru identificarea specifică a celulelor Rh (D) pozitive. Dozele suplimentare de imunoglobulină anti-D trebuie administrate corespunzător (10 micrograme sau 50 UI) per 0,5 ml hematii fetale.

Transfuzii incompatibile de hematii (RBC)

Doza recomandată este de 20 micrograme (100 UI) imunoglobulină anti-D per 2 ml sânge Rh (D) pozitiv transfuzat sau per 1 ml concentrat RBC. Doza adecvată trebuie determinată la recomandarea unui medic specializat în transfuzii de sânge. Testele de urmărire pentru hematii Rh (D) pozitiv trebuie efectuate la intervale de 48 de ore și, în continuare, trebuie administrată imunoglobulină anti-D, până când toate hematiile Rh (D) pozitiv au fost îndepărtate din circulație. În cazul transfuziilor de cantități mari de sânge incompatibil, indiferent dacă volumul transfuziei este mai mare de 300 ml hematii Rh (D) pozitiv, este suficientă o doză maximă de 3000 micrograme (15000 UI).

Este recomandată utilizarea unui medicament alternativ, cu administrare intravenoasă, deoarece asigură atingerea imediată a concentrațiilor plasmatice adecvate. Dacă nu este disponibil un medicament cu administrare intravenoasă, doza mare trebuie administrată intramuscular, pe o perioadă de câteva zile.

Populația pediatrică

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite.

Mod de administrare

Pentru utilizare intramusculară.

Dacă este nevoie de un volum mare (>2 ml pentru copii sau >5 ml pentru adulți), se recomandă administrarea acestuia în doze divizate și în locuri diferite.

În cazul în care administrarea intramusculară este contraindicată (tulburări hemoragice), injecția poate fi administrată subcutanat, dacă nu este disponibil niciun medicament intravenos. După administrare, asupra locului injecției trebuie să se exercite o presiune manuală atentă cu ajutorul unei comprese.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Este necesar a se asigura că Rhesonativ nu este administrat într-un vas de sânge din cauza riscului de șoc. Injecțiile trebuie administrate intramuscular și trebuie avut grijă ca, înainte de injectarea medicamentului, să se retragă pistonul seringii, pentru a avea siguranța și a verifica astfel că acul nu a pătruns într-un vas de sânge.

În cazul utilizării postnatale, medicamentul este indicat pentru utilizare la mame. Medicamentul nu trebuie administrat nou-născuților.

Nu este indicată utilizarea medicamentului atât la persoanele cu Rh(D) pozitiv, cât și la persoanele deja imunizate la antigenul Rh(D).

Pacienții trebuie supravegheați cel puțin 20 de minute după administrare și cel puțin 1 oră după administrare accidentală intravenoasă.

În cazuri rare, imunoglobulina umană anti-D poate induce scăderea marcată a tensiunii arteriale, cu reacție anafilactică, chiar și la pacienții care au tolerat anterior tratamentul cu imunoglobulină umană.

Suspectarea de reacții de tip alergic sau anafilactic impune întreruperea imediată a injecției. În caz de șoc anafilactic, trebuie să se aplice tratamentul medical standard pentru șocuri anafilactice.

Reacțiile adevărate de hipersensibilitate sunt rare, însă pot să apară reacții de tip alergic la imunoglobulina anti-D. Pacienții trebuie informați despre semnele de debut ale reacțiilor de hipersensibilitate, care includ urticarie localizată, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie. Tratamentul necesar va depinde de natura și severitatea reacțiilor adverse.

Rhesonativ conține o cantitate mică de IgA. Deși imunoglobulina anti-D a fost utilizată cu succes în tratamentul pacienților cu deficit selectiv de IgA, persoanele cu deficit de IgA au potențial de a dezvolta anticorpi IgA și pot avea reacții anafilactice după administrarea de componente de sânge ce conțin IgA. Prin urmare, medicul trebuie să pună în balanță beneficiul tratamentului cu Rhesonativ și potențialele riscuri de reacții de hipersensibilitate.

Pacienții cărora li s-a efectuat o transfuzie incompatibilă, tratați cu doze foarte mari de imunoglobulină anti-D, trebuie monitorizați clinic și paraclinic, prin evaluarea parametrilor biologici, din cauza riscului de reacție hemolitică.

În vederea prevenirii infecțiilor ce pot să apară după administrarea medicamentelor obținute din sânge uman sau plasmă, măsurile standard includ selecția donatorilor, screeningul donațiilor individuale și a loturilor de plasmă pentru markerii specifici, precum și includerea în procesul de producție a procedurilor validate de inactivare/indepărtare virală. Cu toate acestea, nu se poate exclude complet posibilitatea transmiterii agenților infecțioși atunci când se administrează medicamente obținute din sânge uman sau plasmă. Aceste aspecte sunt valabile și pentru virusuri nou apărute sau alți agenți patogeni.

Măsurile de precauție utilizate sunt considerate eficiente pentru virusurile încapsulate cum sunt HIV, HVB și HCV precum și pentru virusuri neîncapsulate tip HAV.

Aceste măsuri pot fi însă cu valoare limitată împotriva virusurilor cum sunt parvovirus B19.

Există o experiență clinică relevantă cu privire la absența transmiterii hepatitei A sau parovirus B19 prin imunoglobuline și de asemenea se afirmă că acest conținut important de anticorpi are o contribuție importantă în asigurarea siguranței virale.

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când se administrează Rhesonativ unui pacient numele și numărul lotului medicamentului să fie înregistrat în vederea menținerii unei legături între pacient și lotul medicamentului.

Interferența cu testele serologice

După injectarea de imunoglobulină, creșterea tranzitorie a diferiților anticorpi transferați pasiv în sângele pacientului poate avea ca rezultat obținerea de rezultate fals pozitive în cazul testelor serologice.

Transmiterea pasivă de anticorpi împotriva antigenelor eritrocitare, de exemplu A, B, D, poate interfera cu unele teste serologice pentru determinarea anticorpilor eritrocitari, de exemplu testul antiglobulină (testul Coombs), în special în cazul nou-născuților Rh(D) pozitiv, ai căror mame au efectuat profilaxia prenatală.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinuri cu virusuri vii atenuate

Imunizarea activă cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (de exemplu rujeolic, rubeolic, urlian) ar trebui să fie amânată 3 luni după ultima administrare de imunoglobulină anti-D deoarece eficacitatea vaccinurilor cu virusuri vii poate fi redusă.

Dacă imunoglobulina anti-D trebuie să fie administrată în cursul perioadei de 2-4 săptămâni după administrarea unui vaccin cu virusuri vii, eficacitatea unei astfel de vaccinări va fi redusă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Acest medicament este destinat a fi utilizat în sarcină.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii de fertilitate la animale cu Rhesonativ. Totuși, experiența clinică privind imunoglobulina umană anti-D sugerează că nu sunt de așteptat efecte nocive asupra fertilității.

Alăptarea

Acest medicament poate fi utilizat în timpul alăptării.

Imunoglobulinele sunt excretate în laptele uman. În cadrul studiilor, nu au fost semnalate evenimente adverse determinate de medicament asupra copiilor născuți de peste 450 de femei care au primit doze standard de Rhesonativ în perioada postnatală.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu a fost observat nici un efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a manevra utilaje.

4.8 Reacții adverse

Dureri localizate și umflături pot fi observate la locul de injectare; acestea pot fi prevenite divizând dozele mari prin injectarea în mai multe locuri.

Pentru informații despre siguranța în ceea ce privește agenții transmisibili, vezi pct. 4.4.

Nu existe date solide privind frecvența reacțiilor adverse rezultate din studii clinice.

Au fost semnalate următoarele reacții adverse:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Șoc anafilactic Reacție anafilactică/anafilactoidă Hipersensibilitate
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Cefalee
<i>Tulburări cardiace</i>	Tahicardie
<i>Tulburări vasculare</i>	Hipotensiune arterială
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Respirație șuierătoare
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Greață Vărsături
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Reacție cutanată Eritem Mâncărimi Prurit Urticarie
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Artralgie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Febră Disconfort toracic Stare generală de rău Frisoane Reacții la nivelul locului de injectare (adică umflături, durere, eritem, indurație, căldură, prurit, erupție cutanată tranzitorie)
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	Reacții hemolitice

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amed.md sau e-mail: farmacovigilenta@amed.md

4.9 Supradozaj

Nu se cunosc consecințele supradozajului. Pacienții cărora li se administrează o transfuzie incompatibilă, care primesc doze foarte mari de imunoglobulina anti-D trebuie monitorizați clinic și cu ajutorul parametrilor biologici datorită riscului de reacții hemolitice.

La alți indivizi Rh(D) negativi supradozarea nu ar trebui să ducă la efecte nedorite severe mai frecvent decât în cazul dozelor normale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: ser imun și imunoglobuline, imunoglobulină anti-D (Rh);
codul ATC: J06BB01.

Imunoglobulina anti-D conține anticorpi specifici (IgG) împotriva antigenelor umane eritrocitare.

În timpul sarcinii și în special la naștere, hematiile fetale pot intra în sistemul circulator al mamei. Dacă femeia are antigen Rh(D)-negativ și fătul are antigen Rh(D)-pozitiv, femeia poate deveni imunizată la antigenul Rh(D) și poate produce anticorpi anti-Rh(D), care traversează placenta și pot determina boala hemolitică a nou-născutului. Imunizarea pasivă cu imunoglobulină anti-D previne imunizarea Rh(D) în mai mult de 99% din cazuri, cu condiția să fie administrată o doză suficientă de imunoglobulină anti-D, cât mai curând posibil după expunerea la hematiile fetale Rh(D)-pozitiv.

Mecanismul prin care imunoglobulina anti-D suprimă imunizarea la hematiile Rh(D)-pozitiv nu este cunoscut. Suprimarea poate avea legătură cu îndepărtarea hematiilor din circulație, înainte ca acestea să ajungă la nivelul situsurilor imunocompetente, sau poate fi determinată de mecanisme mai complexe, care implică recunoașterea antigenului străin și prezentarea antigenului de către celulele corespunzătoare la nivelul situsurilor adecvate, în prezența sau absența anticorpilor.

Studii la paciente la care s-a efectuat profilaxie postpartum (Studiul 1-6) și la pacientele la care s-a efectuat profilaxie prenatală (Studiul 7)

Studiile clinice efectuate cu Rhesonativ au fost inițiate cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța acestui medicament. Următorul tabel oferă o prezentare generală a celor mai importante rezultate, în ceea ce privește parametrii de eficacitate:

Nr. Crt.	Studiu Indicații, Număr de subiecți	Status Rh Mamă/Copil	Incidența anticorpilor Anti-D	Timp de urmărire
1	PPP, n=1937	negativ/pozitiv	0,4%	6 luni
2	PPP, n=2117 PPP, n=723	negativ/pozitiv următorul copil pozitiv	0,1% 0,7%	4-6 luni; la următoarea sarcină sau la naștere
3	PPP, n=917	negativ/pozitiv	0,3%	6 luni
4	PPP, n=665	negativ/pozitiv	0,2%	6 luni
5	PPP, n=608 PPN*, n=103	negativ/pozitiv	0,3% 0%	6-8 luni 8 luni
6	PPP, n=475	negativ/pozitiv	0%	n.r.
7	PPN* și PPP, n=529	negativ/pozitiv	0,4%	8 luni

PPP: profilaxie postpartum;

PPN: profilaxie prenatală;

n.r.: neraportat;

*6-8 săptămâni înainte de data preconizată a nașterii.

Din aceste studii, se poate concluziona în mod rezonabil faptul că tratamentul cu Rhesonativ asigură o profilaxie anti-D eficace.

Studiu în caz de transfuzie de componente sanguine incompatibile Rh

Studiul 8 a evaluat eficacitatea Rhesonativ la 21 voluntari Rh-negativ, la care s-au administrat hematii fetale compatibile ABO, Rh-pozitiv, într-o cantitate corespunzătoare la 10 ml sânge ombilical (1 caz), 25 ml (10 cazuri) și 50 ml (10 cazuri). Două până la 3 zile mai târziu, au fost administrate intramuscular 260 μg Rhesonativ. După șase luni (într-un caz 9 luni) de la inițierea studiului, la nicio persoană nu a fost descoperită vreo evidență serologică privind imunizarea Rh. După șase luni până la 2,5 ani, la 8 dintre subiecții din grupul la care s-au administrat 25 ml și la toți cei 10 subiecți din grupul la care s-au administrat 50 ml, li s-au administrat 5 ml sânge ombilical Rh-pozitiv, compatibil ABO. După 2 până la 3 zile, le-a fost administrat Rhesonativ 260 μg, respectiv 333 μg. După alte 6 luni (într-un caz după 8 luni) nu au fost detectați anticorpi Rh la niciun subiect.

Din aceste rezultate experimentale s-a ajuns la concluzia că profilaxia Rh este obținută cu 10 μg imunoglobulină anti-D per ml sânge fetal. Se poate concluziona că, în ceea ce privește imunizarea Rh datorată hemoragiei fetomaterne de la sfârșitul sarcinii, administrarea unei doze de 260 μg Rhesonativ previne imunizarea Rh, detectabilă serologic, la cel puțin 998 dintr-o mie de mame cu Rh-negativ.

Studiu de farmacocinetică efectuat cu Rhesonativ

Pentru Rhesonativ au fost investigate proprietățile farmacocinetice de bază și turnover-ul la cincisprezece gravide, cu Rh negativ, cărora le-a fost administrat intramuscular Rhesonativ în cea de-a 28-a săptămână de sarcină. Dozele au fost de 125 μg la 8 dintre gravide și de 250 μg la 7 dintre acestea. În plus, au fost administrate doze mai mici la trei femei cu Rh negativ, care nu erau gravide.

La aceste femei, după administrarea intramusculară a dozei de 125 μg, timpul biologic de înjumătățire al IgG anti-D a fost în concordanță cu datele anticipate din literatura de specialitate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Titrurile măsurabile de anticorpi sunt obținute după aproximativ 20 de minute după injectarea intramusculară. Concentrațiile plasmatice maxime sunt obținute 2 până la 3 zile mai târziu. Imunoglobulina umană anti-D are un timp de înjumătățire de aproximativ 3-4 săptămâni. Acest timp de înjumătățire poate varia de la pacient la pacient.

IgG și complexe IgG sunt distruse în celulele sistemului reticuloendotelial.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt date de siguranță nonclinică pentru imunoglobulina umană anti-D.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glicină

Clorură de sodiu

Acetat de sodiu

Polisorbat 80

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni.

Conținutul unei fiole deschise trebuie utilizat imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A se păstra fiola în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină.

În perioada de valabilitate produsul poate fi păstrat la temperaturi sub 25°C, timp de până la 1 lună, fără a fi refrigerat din nou în această perioadă, și trebuie aruncat dacă nu este utilizat după aceasta.

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiolă (sticlă tip I) a 1 ml și 2 ml soluție

Mărimi de ambalaj: 1 x 1 ml, 1 x 2 ml, 10 x 2 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Medicamentul trebuie adus la temperatura camerei sau la temperatura corpului înainte de utilizare.

Culoarea poate varia de la incolor la galben deschis până la brun deschis. A nu se folosi soluții turburi sau care prezintă depuneri.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

Octapharma AB

SE-112 75 Stockholm

Suedia

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

1 ml - 22486

2 ml - 22487

9. DATA AUTORIZĂRII

16.06.2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2016.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>