

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Rhesonativ 750 IE/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant immunglobulin anti-D

1 ml innehåller:

Humant immunglobulin anti-D	750 IE (150 µg)
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 750 IE (150 µg) humant immunglobulin anti-D.

En ampull om 2 ml innehåller 1500 IE (300 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):

IgG1	70,5 %
IgG2	26,0 %
IgG3	2,8 %
IgG4	0,8 %

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-immunisering hos Rh-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, Dsvag, Dpartiell) barn

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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 300 mikrogram eller 1500 IE) under graviditetsvecka 28-30 eller två doser vid 28:e och 34:e graviditetsveckan.
 - Antenatal profylax vid graviditetskomplikationer:
En engångsdos (t ex 150 mikrogram eller 750 IE före 12:e graviditetsveckan) (t ex 300 mikrogram eller 1500 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 300 mikrogram eller 1500 IE) administreras.
- *Postnatal profylax.* I enlighet med allmänna rekommendationer ges doser om 100-300 mikrogram eller 500-1500 IE. För information om specifika studier, se avsnitt 5.1. Om den lägre dosen (100 mikrogram eller 500 IE) ges skall omfattningen av fetomaternal blödning fastställas med hjälp av tester.
Standarddos: 1500 IE (300 mikrogram).
Om produkten ges postnalt skall den administreras till modern så snart som möjligt inom 72 timmar efter förlossning av ett Rh-positivt (D, Dsvag, Dpartiell) 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 fetomaternal 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 den dos 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 3000 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, blodpropp, 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 rådas 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 erythrocytantigener, t.ex. A, B, D, kan ge upphov till missvisande resultat i vissa serologiska tester för erythrocytantikroppar, 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 (750 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 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 ländryggssmärta 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, ömhet, 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
Blodkärlet	Hypotension	ingen känd frekvens

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningar	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, erytem, 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 nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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-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 effektnresultaten:

Studie-ID	Indikation, antal försökspersoner	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 µg 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 µg 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 µg 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 µg 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 µg till 8 och 250 µg 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 µg till dessa kvinnor överensstämde med den som kunde förväntas enligt litteraturen (se avsnitt 5.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Humant immunglobulin 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 immunglobulin 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 °C – 8 °C). Får ej frysas. Förvara ampullen i ytterkartongen.

Ljuskänsligt.

Under hållbarhetstiden får produkten förvaras under 25 °C i upp till 1 månad, utan att kylas ned igen under 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.

Överblivet läkemedel och avfall skall hanteras enligt lokala föreskrifter.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Octapharma AB
112 75 Stockholm
Sverige

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

55273

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 september 2017

Datum för förnyat godkännande: 6 juli 2022

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-04-04