

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rhesonativ
300 Mikrogramm in 2 ml
i. m. Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Anti-D-Immunglobulin vom Menschen

1 ml Lösung enthält:
Anti-D-Immunglobulin
vom Menschen 150 Mikrogramm
(750 I.E.)

Protein vom Menschen 165 mg
mit einem Anteil an IgG von mind. 95 %

Eine Ampulle zu 2 ml enthält 1500 I.E. (300 µg) Anti-D-Immunglobulin vom Menschen.

Die Stärke wird mithilfe der Analysemethode im Europäischen Arzneibuch bestimmt. Die Äquivalenz des internationalen Referenzpräparates in internationalen Einheiten wird von der Weltgesundheitsorganisation festgelegt.

Verteilung der IgG-Subklassen
(ungefähre Werte):

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

Der maximale IgA-Gehalt beträgt 91 Mikrogramm/ml.

Hergestellt aus dem Plasma von menschlichen Spendern.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Farbe der Lösung kann variieren von farblos bis hellgelb bis zu hellbraun.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete****Prävention von Rh(D)-Isoimmunisierung bei Rh(D)-negativen Frauen im gebärfähigen Alter****• Präpartale Prophylaxe**

- Geplante präpartale Prophylaxe
- Präpartale Prophylaxe, aufgrund von Komplikationen während der Schwangerschaft, wie: Abort/drohender Abort, Extauterinegravidität oder Blasenmole, intrauteriner Fruchttod, transplazentare Blutung infolge von präpartalen Hä-morrhagien, Amniozentese, Chorionbiopsie, intauterine Eingriffe, z. B. äußere Kindswendung mittels externer Manipulation, invasive Eingriffe, Chordozentese, stumpfes abdominales Trauma oder ein therapeutischer Eingriff am Fötus.

• Postpartale Prophylaxe

- Entbindung eines Rh(D)-positiven (D, D^{weak}, D^{partial}) Säuglings

Behandlung Rh(D)-negativer Personen nach inkompatiblen Transfusionen von Rh(D)-positivem Blut oder anderen Produkten, die Erythrozyten enthalten, z. B. Thrombozytenkonzentrate.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung****Dosierung**

Die Anti-D-Immunglobulinindosis muss entsprechend dem Expositionsgrad an Rh(D) positiven Erythrozyten festgelegt werden, wobei zu berücksichtigen ist, dass 0,5 ml Rh-(D-) Erythrozytenkonzentrat oder 1 ml Rh-(D) positives Blut durch rund 10 Mikrogramm (50 I.E.) Anti-D-Immunglobulin neutralisiert werden.

Prävention einer Rh- (D-) Isoimmunisierung von Rh(D) negativen Frauen**• Präpartale Prophylaxe:**

- Geplante präpartale Prophylaxe:
Eine Einmaldosis (300 Mikrogramm oder 1500 I.E.) Rhesonativ zwischen der 28.–30. Schwangerschaftswoche.
- Präpartale Prophylaxe nach Komplikationen während der Schwangerschaft:
Eine Einmaldosis (300 µg oder 1500 I.E.) muss schnellstmöglich und binnen 72 Stunden verabreicht und bei Bedarf in 6–12-Wochen-Intervallen wiederholt werden.
- Nach einer Amniozentese und Chorionbiopsie muss eine Einzeldosis (300 µg oder 1500 I.E.) verabreicht werden.

• Postpartale Prophylaxe:

- 300 Mikrogramm oder 1500 I.E. Rhesonativ baldmöglichst nach der Entbindung, spätestens aber innerhalb von 72 Stunden verabreichen.

Bei postpartaler Anwendung muss das Produkt der Mutter schnellstmöglich innerhalb von 72 Stunden nach der Entbindung eines Rh positiven (D, weak D, partial D) Säuglings verabreicht werden. Wenn mehr als 72 Stunden verstrichen sind, sollte das Produkt nicht vorenthalten, sondern schnellstmöglich verabreicht werden.

Die postpartale Dosis muss auch dann verabreicht werden, wenn die präpartale Prophylaxe durchgeführt wurde, und auch dann, wenn eine Restaktivität der präpartalen Prophylaxe im maternalen Serum nachgewiesen werden kann.

Wenn starke fetomaternal Blutungen vermutet werden (> 4 ml; bei 0,7%–0,8% aller Frauen), beispielsweise im Fall einer fetalen/neopartalen Anämie oder eines intrauterinen Fruchttods, sollte deren Ausmaß mit einer geeigneten Methode bestimmt werden, z. B. dem Kleihauer-Betke-Säureelutionstest zur Feststellung von fetalem Hämoglobin (HbF) oder einer Durchflusszytometrie zum Nachweis von Rh(D)-positiven Zellen. Dementsprechend müssen zusätzliche Dosen von Anti-D-Immunglobulin verabreicht werden: 10 Mikrogramm oder 50 I.E. pro 0,5 ml fetalen Erythrozyten.

Inkompatible Transfusion von Erythrozyten

Die empfohlene Dosis beträgt 20 Mikrogramm (100 I.E.) Anti-D-Immunglobulin pro 2 ml des transfundierten Rh(D)-positiven Blutes oder pro 1 ml Erythrozytenkonzentrat. Zur Beurteilung, ob ein Austauschverfahren von Erythrozyten zur Reduktion der Last von D-positiven Erythrozyten im Blutkreislauf durchgeführt werden kann, sowie zur Festlegung der Dosis von Anti-D-Im-

munglobulin, das zur Unterdrückung der Immunisierung erforderlich ist, wird die Rücksprache mit einem Spezialisten für Bluttransfusionen empfohlen. Tests zum Nachweis von D-positiven Erythrozyten sollten alle 48 Stunden wiederholt werden und Anti-D-Immunglobulin sollte so lange verabreicht werden, bis keine D-positiven Erythrozyten mehr im Blutkreislauf nachweisbar sind. In jedem Fall wird empfohlen, aufgrund des möglichen Hämolyserisikos eine Höchstdosis von 3000 Mikrogramm (15000 I.E.) nicht zu überschreiten.

Die Verwendung eines alternativen intravenösen Produkts wird empfohlen, da dadurch sofort ein adäquater Plasmaspiegel erreicht wird. Falls kein intravenöses Produkt zur Verfügung steht, muss das sehr große Volumen über einen Zeitraum von mehreren Tagen intramuskulär verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung.

Wenn eine große Menge (> 2 ml für Kinder oder > 5 ml für Erwachsene) erforderlich ist, wird empfohlen, diese in mehreren Dosen an verschiedenen Stellen zu verabreichen.

Wenn eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert ist (Blutungsstörungen), sollte ein alternatives intravenöses Produkt angewendet werden. Steht kein intravenöses Produkt zur Verfügung, kann die Injektion subkutan verabreicht werden.

Nach der Injektion sollte ein vorsichtiger manueller Druck mit einer Kompresse an der Stelle ausgeübt werden.

Übergewichtige Patienten

Bei übergewichtigen Patienten sollte die Anwendung eines intravenösen Produkts in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline vom Menschen.

Bei Blutgerinnungsstörungen ist die intramuskuläre Injektion kontraindiziert (siehe 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht intravasal injizieren, da sonst die Gefahr eines Schocks besteht. Es wird empfohlen, vor der Injektion durch Zurückziehen des Spritzenkolbens sicherzustellen, dass sich die Nadel nicht in einem Blutgefäß befindet.

Nach einer Entbindung erhält nur die Mutter, niemals das Neugeborene Rhesonativ.

Anti-D-Immunglobulin ist nicht für die Anwendung bei Rh(D)-positiven Personen oder bei bereits gegen das Rh(D)-Antigen immunisierten Personen vorgesehen

Nach der Injektion sollten die Patienten für mindestens 20 Minuten unter Beobachtung bleiben, im Fall einer unbeabsichtigten intravasalen Injektion mindestens 1 Stunde.

Überempfindlichkeit

Echte Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten, die Gabe von Anti-D-Immunglobulin kann jedoch allergische Reaktionen hervorrufen. Patienten sollten über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, generalisierter Urtikaria, Engegefühl im Brustkorb, pfeifender Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie informiert werden. Die erforderliche Behandlung hängt von der Art und Schwere der unerwünschten Reaktion ab.

Rhesonativ enthält eine geringe Menge an IgA. Anti-D-Immunglobulin wird zwar bei Personen mit selektivem IgA-Mangel erfolgreich angewendet, dennoch muss der behandelnde Arzt das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abwägen. Personen mit IgA-Mangel können IgA-Antikörper bilden und nach Verabreichung von IgA-haltigen Blutsustanzen anaphylaktische Reaktionen zeigen.

In seltenen Fällen kann Anti-D-Immunglobulin vom Menschen selbst bei Patienten, die eine vorhergehende Behandlung mit Immunglobulin vom Menschen gut vertragen haben, eine Senkung des Blutdrucks mit anaphylaktischer Reaktion verursachen.

Bei Verdacht auf allergische oder anaphylaktische Reaktionen ist eine sofortige Unterbrechung der Injektion erforderlich. Im Falle eines Schocks sind die aktuellen klinischen Maßnahmen zur Schockbehandlung unverzüglich einzuleiten.

Hämolytische Reaktionen

Patienten, die nach inkompatibler Transfusion sehr große Dosen Anti-D-Immunglobulin erhalten, sollen wegen des Risikos einer hämolytischen Reaktion klinisch und anhand biologischer Parameter überwacht werden.

Thromboembolie

Arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie wurden mit der Anwendung von Immunglobulinen in Verbindung gebracht. Obwohl unter Rhesonativ keine thromboembolischen Ereignisse beobachtet wurden, sollten Patienten vor der Anwendung von Immunglobulinen ausreichend hydriert werden. Bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse (z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus sowie Gefäßkrankheiten oder thrombotische Episoden in der Anamnese, Patienten mit erworbener oder erblicher Thrombosenneigung, Patienten mit länger dauernder Immobilisierung, Patienten mit schwerer Hypovolämie, Patienten mit Krankheiten, die die Blutviskosität erhöhen) ist Vorsicht geboten, insbesondere, wenn höhere Dosen von Rhesonativ verschrieben werden.

Patienten sollten über die ersten Symptome thromboembolischer Ereignisse wie Kurzatmigkeit, Schwellung und Schmerzen in einer Extremität, fokale, neurologische Defizite und Schmerzen im Brustkorb informiert und darauf hingewiesen werden, bei

Einsetzen der Symptome umgehend ihren Arzt zu kontaktieren.

Beeinträchtigung serologischer Tests

Nach der Injektion von Immunglobulin kann eine vorübergehende Erhöhung der verschiedenen passiv transferierten Antikörper im Blut des Patienten zu irreführenden positiven Ergebnissen bei serologischen Tests führen.

Eine passive Übertragung von Antikörpern auf Erythrozytenantigene, z. B. A, B, D, kann einige serologische Tests auf Erythrozyten-Antikörper verfälschen, zum Beispiel den Antiglobulintest (Coombs-Test), insbesondere bei Rh(D)-positiven Neugeborenen, deren Mütter eine präpartale Prophylaxe erhalten haben.

Übergewichtige/adipöse Patienten

Bei übergewichtigen/adipösen Patienten wird ein intravenöses Anti-D-Produkt empfohlen, da es bei intramuskulärer Verabreichung zu mangelnder Wirksamkeit kommen kann.

Übertragung von Erregern

Zu den Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen infolge der Verwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Medikamenten zählen die Auswahl der Spender, Untersuchung der einzelnen Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie wirksame Produktionsschritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren. Dennoch kann bei der Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, die Möglichkeit von Infektionskrankheiten durch die Übertragung von Infektionserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannt oder neu auftretende Viren und andere Krankheitserreger.

Die ergriffenen Maßnahmen gelten als wirksam gegen umhüllte Viren, wie z. B. das humane Immundefizienz-Virus (HIV), das Hepatitis-B-Virus (HBV) und das Hepatitis-C-Virus (HCV) und gegen das nicht-umhüllte Hepatitis-A-Virus (HAV).

Die Maßnahmen können bei nicht-umhüllten Viren wie Parvovirus B19 von begrenzter Wirksamkeit sein.

Aufgrund von klinischen Erfahrungen kann davon ausgegangen werden, dass bei der Verabreichung von Immunglobulinen keine Übertragung von Hepatitis A oder Parvovirus B19 erfolgt. Außerdem kann der Antikörpergehalt einen wichtigen Beitrag zur Virussicherheit liefern.

Es wird auf die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz hingewiesen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Rhesonativ

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosierungseinheit (1500 I.E.), das heißt, es ist praktisch ‚natriumfrei‘.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Abgeschwächte Lebendimpfstoffe

Aktive Immunisierungen mit Virus-Lebendimpfstoffen (z. B. gegen Masern, Mumps

oder Röteln) sollten bis 3 Monate nach der letzten Gabe von Anti-D-Immunglobulin verschoben werden, da die Wirksamkeit des Lebend-Impfstoffes beeinträchtigt werden kann.

Muss Anti-D-Immunglobulin innerhalb von 2–4 Wochen nach einer Impfung mit Virus-Lebendimpfstoffen verabreicht werden, kann deren Wirksamkeit beeinträchtigt sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Rhesonativ ist für die Anwendung in der Schwangerschaft gedacht.

Stillzeit

Dieses Arzneimittel kann während der Stillzeit verwendet werden.

Immunglobuline werden in die Muttermilch abgegeben. Im Rahmen von Studien, in denen Frauen postpartal Rhesonativ verabreicht worden war, wurden bei deren Kindern keine arzneimittelbedingten Nebenwirkungen gemeldet.

Fertilität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien mit Rhesonativ durchgeführt. Die klinische Erfahrung mit Anti-D-Immunglobulin vom Menschen zeigt, dass keine schädigenden Auswirkungen auf die Fertilität zu erwarten sind.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rhesonativ hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch sollten Patienten, bei denen unter der Behandlung Nebenwirkungen auftreten, erst wieder ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen, wenn die Nebenwirkungen abgeklungen sind

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Gelegentlich können Nebenwirkungen wie Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindel, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Arthralgie, niedriger Blutdruck und mäßige Schmerzen im unteren Rückenbereich auftreten.

Selten können Immunglobuline vom Menschen zu einem plötzlichen Blutdruckabfall und in Einzelfällen zu einem anaphylaktischen Schock führen, auch wenn der Patient bei früherer Verabreichung keine Überempfindlichkeit gezeigt hat.

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle: Schwellung, Schmerzen, Rötung, Verhärtung, lokales Wärmegefühl, Juckreiz, Hämatom, Hautausschlag.

An der Injektionsstelle können Druckschmerz und Berührungsempfindlichkeit auftreten. Bei Verabreichung höherer Dosen kann dies durch Verteilung auf mehrere Injektionsstellen vermieden werden.

Für die Sicherheit in Bezug auf übertragbare Erreger, siehe 4.4.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der nebenstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach den MedDRA-Systemorganklassen klassifiziert (SOC und Preferred Term Level); sie beruhen nur auf Daten nach der Zulassung (Postmarketing).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Folgende Nebenwirkungen wurden bei der Behandlung mit Rhesonativ beobachtet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen, Telefon: +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Konsequenzen einer Überdosierung sind nicht bekannt. Patienten, die nach Rh(D)-unverträglicher Bluttransfusion eine sehr hohe Dosis Anti-D-Immunglobulin erhalten haben, sind klinisch und mittels Laborkontrollen zu überwachen, da die Gefahr einer Hämolyse besteht.

Ansonsten sind bei Rh(D)-negativen Personen im Falle von Überdosierung keine anderen Reaktionen als bei Gabe der normalen Dosis zu erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsensera und Immunglobuline: Anti-D(rh)-Immunglobulin, ATC-Code: J06BB01.

Anti-D-Immunglobulin enthält spezifische Immunglobuline (IgG) gegen das D-(Rh)-Antigen von humanen Erythrozyten.

Während der Schwangerschaft und insbesondere bei der Entbindung können fetale rote Blutkörperchen in den Blutkreislauf der Mutter gelangen. Wenn die Frau Rh(D)-negativ und der Fötus Rh(D)-positiv ist, kann die Frau gegen das Rh(D)-Antigen immunisiert werden und anti-Rh(D) Antikörper produzieren, die die Plazenta passieren und eine hämolytische Krankheit beim Neugeborenen verursachen können. Eine passive Immunisierung mit Anti-D-Immunglobulin verhindert in über 99 % aller Fälle eine Rh(D) – Immunisierung der Mutter. Voraussetzung ist allerdings die rechtzeitige Verabreichung einer ausreichenden Dosis von Anti-D-Immunglobulin nach der Ex-

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hämolytische Reaktion	nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion, Überempfindlichkeit	nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	nicht bekannt
Herzkrankungen	Tachykardie	nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Keuchende Atmung	nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit	nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautreaktion, Erythem, Juckreiz, Pruritus, Urtikaria	nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie	nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Beschwerden im Brustkorb, Unwohlsein, Schüttelfrost, Reaktionen an der Injektionsstelle	nicht bekannt

position mit Rh(D) positiven fetalen roten Blutkörperchen.

Der Mechanismus, durch den Anti-D-Immunglobulin die Immunisierung gegen Rh(D)-positive rote Blutkörperchen verhindert, ist nicht bekannt. Diskutiert werden die Eliminierung der roten Blutkörperchen aus dem Blutkreislauf, bevor sie immunkompetente Stellen erreichen, oder komplizierte Mechanismen, die mit dem Erkennen von fremden Antigenen und der Antigenpräsentation durch die geeigneten Zellen an den geeigneten Stellen in An- oder Abwesenheit von Antikörpern einhergehen.

Patientenstudien mit postpartaler (Studien 1–6) und präpartaler Prophylaxe (Studie 7)

Es wurden klinische Studien mit Rhesonativ mit dem Ziel durchgeführt, die Wirksamkeit und Sicherheit des Produkts zu überprüfen. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht

über die wichtigsten Ergebnisse im Hinblick auf die Wirksamkeit:

Siehe Tabelle unten

Aufgrund dieser Studien ist die Schlussfolgerung zulässig, dass die Behandlung mit Rhesonativ eine wirksame Anti-D-Prophylaxe darstellt.

Studie über die Transfusion mit Rh-unverträglichem Blut

In einer weiteren Studie wurde die Wirksamkeit von Rhesonativ bei 21 Rh-negativen Freiwilligen untersucht, denen man Rh-positive, ABO-kompatible fetale rote Blutkörperchen in Mengen injizierte, die 10 mL Nabelschnurblut (1 Fall), 25 mL (10 Fälle) und 50 mL (10 Fälle) entsprachen. Zwei bis drei Tage später wurden 260 µg Rhesonativ intramuskulär verabreicht. Sechs Monate (in einem Fall 9 Monate) nach Beginn des Versuches wurden bei keinem der Probanden serologische Anzeichen einer Rh-Immuni-

Studien-ID	Indikation, Anzahl Probanden	Rh-Status Mutter/Kind	Vorkommen von Anti-D Antikörpern	Nachbetreuungszeit
1	PPP, n = 1.937	negativ/positiv	0,4 %	6 Monate
2	PPP, n = 2.117 PPP, n = 723	negativ/positiv anschließend ein positives Kind	0,1 % 0,7 %	4–6 Monate; bei der nächsten Schwangerschaft oder Entbindung
3	PPP, n = 917	negativ/positiv	0,3 %	6 Monate
4	PPP, n = 665	negativ/positiv	0,2 %	6 Monate
5	PPP, n = 608 ANP*, n = 103	negativ/positiv	0,3 % 0 %	6–8 Monate 8 Monate
6	PPP, n = 475	negativ/positiv	0 %	k.A.
7	ANP* & PPP, n = 529	negativ/positiv	0,4 %	8 Monate

PPP: postpartale Prophylaxe; ANP: präpartale Prophylaxe; k.A.: keine Angaben
* 6–8 Wochen vor dem voraussichtlichen Entbindungstermin.

sierung festgestellt. Sechs Monate bis 2,5 Jahre später erhielten 8 der Probanden der 25 mL-Gruppe und alle 10 Probanden der 50 mL-Gruppe 5 mL Rh-positives, ABO-kompatibles Nabelschnurblut. Nach 2 bis 3 Tagen wurden 260 bzw. 333 µg Rhesonativ injiziert. Nach weiteren 6 Monaten (in einem Fall nach 8 Monaten) ließen sich in keinem der Probanden Rh-Antikörper nachweisen.

Aufgrund dieser experimentellen Ergebnisse wurde der Schluss gezogen, dass eine Rh-Prophylaxe mit 10 µg Anti-D Immunglobulin pro mL fetalem Blut erzielt wird. Außerdem wurde geschlossen, dass bei einer Rh-Immunisierung aufgrund einer fetomaternalen Blutung am Ende der Schwangerschaft eine Dosis von 260 µg Rhesonativ eine serologisch nachweisbare Rh-Immunisierung bei wenigstens 998 von 1000 Rh-negativen Müttern verhindert.

Pharmakokinetische Studie mit Rhesonativ

Die Pharmakokinetik und der Umsatz von Rhesonativ wurden bei 15 Rh-negativen Schwangeren untersucht, die Rhesonativ intramuskulär in der 28. Schwangerschaftswoche erhielten. Acht Frauen erhielten eine Dosis von 125 µg und 7 Frauen eine Dosis von 250 µg. Darüber hinaus erhielten drei Rh-negative Frauen, die nicht schwanger waren, die kleinere Dosis.

Die biologische Halbwertszeit von Anti-D-IgG nach intramuskulärer Injektion von 125 µg entsprach bei diesen Frauen den Erwartungen aus der Literatur (siehe Abschnitt 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Anti-D-Immunglobulin vom Menschen wird bei intramuskulärer Anwendung langsam in den Blutkreislauf des Empfängers absorbiert und erreicht die höchste Konzentration nach einer Verzögerung von 2–3 Tagen.

Anti-D-Immunglobulin vom Menschen hat eine Halbwertszeit von ca. 3–4 Wochen. Diese Halbwertszeit kann von Patient zu Patient verschieden sein.

IgG und IgG-Komplexe werden in den Zellen des retikuloendothelialen Systems abgebaut.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Für Anti-D-Immunglobuline liegen keine relevanten Daten vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin, Natriumchlorid, Natriumacetat, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach dem Öffnen der Ampulle ist die Lösung sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (+2 °C bis +8 °C). Die Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

Das verpackte Produkt kann auch bei Raumtemperatur (bis max. 25 °C) maximal 1 Monat aufbewahrt werden. In diesem Fall läuft die Haltbarkeit des Produkts nach Ablauf eines Monats ab; das neue Haltbarkeitsdatum muss außen auf dem Karton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml Lösung in einer Ampulle (Glastyp I)
Packungsgrößen: 1 × 2 ml und 5 × 2 ml
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Produkt sollte vor der Anwendung auf Raum- oder Körpertemperatur gebracht werden.

Die Farbe kann von farblos bis hellgelb bis zu hellbraun variieren. Keine Lösungen verwenden, die trüb sind oder einen Bodensatz haben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

OCTAPHARMA GmbH
Elisabeth-Selbert-Str. 11
40764 Langenfeld
E-Mail: info.de@octapharma.com
www.octapharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.03287.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

20.03.2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13.04.2011

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2019

11. HERKUNFTSLAND DES BLUTPLASMAS

Deutschland, Belgien, Estland, Finnland, Kroatien, Litauen, Luxemburg, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Schweiz, Slowenien, Tschechische Republik, Ungarn, USA

12. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt