

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:	150 Mikrogramm (750 I.E.)
Protein vom Menschen mit einem Anteil an IgG von	165 mg mind. 95 %

Rhesonativ enthält nicht mehr als 91 Mikrogramm IgA /ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung zur intramuskulären Anwendung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Prophylaxe der Rh(D)-Sensibilisierung bei Rh(D)-negativen Frauen:

- Schwangerschaft/Entbindung eines Rh(D)-positiven Kindes
- Spontaner/drohender Abort, Interruptio, Extrauterinschwangerschaft oder Blasenmole
- Transplazentare Blutung verursacht durch Hämorrhagien vor der Geburt (z.B. bei Placenta praevia), Amniozentese, Chorionzottenbiopsie und jeden anderen Eingriff, der zu einer Einschwemmung von Erythrozyten des Fetus in den Kreislauf der Mutter führen kann (wie z.B. äußere Kindswendung); Bauchtrauma.

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

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

1. Im Zusammenhang mit Schwangerschaft, Geburt und gynäkologischen Eingriffen erhält die Schwangere/Mutter:

- Präpartale Prophylaxe:
300 Mikrogramm (= 1500 I.E. = 2 ml) Rhesonativ in der 28.–30. Schwangerschaftswoche.

Eine postpartale Prophylaxe muss sich anschließen, wenn das Neugeborene Rh-positiv (D bzw. D^{weak}) ist. Nationale Richtlinien beachten.

- Postpartale Prophylaxe:
300 Mikrogramm (= 1500 I.E. = 2 ml) Rhesonativ baldmöglichst nach der Entbindung, spätestens aber innerhalb von 72 Stunden.

Diese Dosis ist ausreichend, um bis zu 10 ml fetale Erythrozyten (20 ml fetales Blut) zu neutralisieren und kann ohne vorherige Testung auf Einschwemmung von HbF-Zellen ge-

geben werden. Besteht der Verdacht, dass mehr als 10 ml Rh-positive kindliche Erythrozyten eingeschwemmt wurden (Makrotransfusionen), sind höhere Dosen erforderlich. Die eingeschwemmte Menge sollte durch eine geeignete Testung (Kleihauer-Betke-Test) bestimmt werden. Die Dosierung ist dann dem Einzelfall anzupassen.

Wenn der Verdacht besteht, dass größere Mengen fetalen Blutes in den mütterlichen Kreislauf eingeschwemmt wurden und eine Testung nicht durchgeführt werden kann, sollte mindestens eine zusätzliche Dosis von 300 Mikrogramm Rhesonativ verabreicht werden.

- Prophylaxe nach Komplikationen während der Schwangerschaft:
Spontaner/drohender Abort, Interruptio, Extrauterinschwangerschaft, Blasenmole, Amniozentese, Chorionzottenbiopsie, Blutung in der Schwangerschaft (z.B. bei Placenta praevia) und jeder andere Eingriff, der zu einer Einschwemmung von Erythrozyten des Fetus in den Kreislauf der Mutter führen kann (wie z.B. äußere Kindswendung); Bauchtrauma:
vor der 12. Schwangerschaftswoche: 150 Mikrogramm (750 I.E.)
nach der 12. Schwangerschaftswoche: 300 Mikrogramm (1500 I.E.)
baldmöglichst, spätestens innerhalb von 72 Stunden nach dem Ereignis.
Bei Interruptio empfiehlt sich die Anwendung von Rhesonativ drei Tage vor dem Eingriff.

2. Bei Rh(D)-unverträglichen Bluttransfusionen/erythrozytenhaltigen Transfusionen:

100–250 Mikrogramm pro 10 ml transfundierten Blutes. Eine Gesamtdosis von 3000 Mikrogramm (15.000 IE) wird auch dann als ausreichend angesehen, wenn mehr als 300 ml Rh(D)-positives Blut transfundiert wurden.

Beginn der Applikation so schnell wie möglich nach der Transfusion. Größere Gesamtdosen sollten über mehrere Tage verteilt injiziert werden.

Art der Anwendung

Rhesonativ wird intramuskulär verabreicht. Die Lösung sollte vorher auf Raum- oder Körpertemperatur gebracht werden.

Nicht intravasal applizieren!

Bei Vorliegen einer schweren Thrombozytopenie oder anderer Gerinnungsstörungen, bei denen intramuskuläre Injektionen kontraindiziert sind, darf Rhesonativ auch subkutan injiziert werden. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass es keine klinischen Wirksamkeitsdaten gibt, welche die subkutane Verabreichungsrouten belegen. Die Injektionsstelle ist mittels Tupfer sorgfältig zu komprimieren.

Höhere Dosen (> 5 ml) sollten aufgeteilt und an verschiedenen Injektionsstellen verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen menschliches Immunglobulin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die intramuskuläre Injektion ist bei Vorliegen einer schweren Thrombozytopenie oder anderer Gerinnungsstörungen kontraindiziert.

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 vorgesehen.

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

Bei Verdacht auf allergische oder anaphylaktische Reaktionen muss die Injektion sofort abgebrochen werden.

Echte Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten, die Gabe von Anti-D-Immunglobulin kann jedoch allergische Reaktionen hervorrufen. Die Patienten sollten über frühe Anzeichen einer Überempfindlichkeit wie Nesselsucht, generalisierter Urtikaria, Engegefühl in der Brust, keuchender Atem, Blutdruckabfall und Anaphylaxie informiert sein. Die zu ergreifenden Maßnahmen richten sich nach der Schwere des Symptoms. Bei Schock sind die aktuellen medizinischen Standardmaßnahmen für eine Schockbehandlung anzuwenden.

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 Blutsubstanzen anaphylaktische Reaktionen zeigen.

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 unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Krankheitserreger.

Die ergriffenen Maßnahmen gelten als wirksam gegen umhüllte Viren wie HIV, HBV und HCV und gegen das nicht-umhüllte 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Abgeschwächte Lebendimpfstoffe

Die Wirksamkeit von Schutzimpfungen mit parenteral verabreichten Virus-Lebendimpfstoffen (z.B. Mumps-, Masern-, Rötelnimpfstoffen) kann bis zu 3 Monaten nach der Gabe von Immunglobulinen beeinträchtigt sein.

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

Auswirkungen auf serologische Untersuchungen

Bei serologischen Untersuchungen nach Verabreichung von Immunglobulinen ist zu beachten, dass es zu einem vorübergehenden Anstieg verschiedener passiv zugeführter Antikörper im Blut des Patienten kommt, deren Nachweis eine aktive Immunisierung vortäuschen kann. Eine Beeinflussung der Testergebnisse bei Blutgruppenbestimmungen, Antikörperbestimmungen einschließlich Coombs-Tests ist möglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Rhesonativ wird während und unmittelbar nach der Schwangerschaft angewendet.

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

Es konnten keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen beobachtet werden.

4.8 Nebenwirkungen

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

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).

Siehe unten stehende Tabelle

Information zum Infektionsrisiko siehe Abschnitt 4.4.

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

Daten zu Überdosierungen liegen nicht vor. Patienten, die nach Rh(D)-unverträglicher Bluttransfusion eine 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

Stoff- oder Indikationsgruppe: Immunsere und Immunglobuline: Anti-D-Immunglobulin vom Menschen, ATC-Code: J06BB01.

Rhesonativ enthält spezifische Antikörper (IgG) gegen das Rh (D)- Antigen menschlicher Erythrozyten.

Während der Schwangerschaft und insbesondere zum Zeitpunkt der Geburt können fetale Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf gelangen. Ist die Frau Rh(D)-negativ und der Fetus Rh(D)-positiv, kann es bei der Frau zur Immunisierung gegenüber dem Rh(D)-Antigen kommen. Wenn sie daraufhin Rh(D)-Antikörper bildet und diese die Plazenta passieren, kann es zu hämolytischen Erkrankungen beim Neugeborenen kommen. Die passive Immunisierung mit Anti-D-Immunglobulinen verhindert in mehr als 99% der Fälle eine RH(D)-Immunisierung. Voraussetzung ist allerdings, dass eine ausreichende Dosis an Anti-D-Immunglobulinen rechtzeitig vor einem Kontakt mit Rh(D) positiven fetalen Erythrozyten gegeben wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intramuskulärer Applikation sind Anti-D-Antikörper erstmals nach einigen Stunden im Blut nachweisbar. Maximale Plasmaspiegel werden frühestens nach 1–2 Tagen erreicht und persistieren für mehrere Tage. 3 Monate nach der Injektion sind keine Antikörper im Blut mehr nachweisbar. Diese Aussagen beruhen auf Literaturangaben.

Die intravasale Halbwertszeit beträgt bei Personen mit normalem IgG-Spiegel 3 bis 4 Wochen.

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

Organsystem	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Hämolytische Reaktionen
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische/allergische Reaktionen Hypersensibilität, anaphylaktischer Schock	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	
Herzerkrankungen	Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Thromboembolisches Ereignis *
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Giemen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautreaktionen, Erythem, Jucken, Pruritus, Urtikaria	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Brustkorbbeschwerden, Unwohlsein, Schüttelfrost, Reaktion an der Injektionsstelle (d.h. Schwellung, Schmerz, Erythem, Induration, Wärme, Pruritus, Ausschlag)	

* MedDRA [Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung]; Lowest Level Terms (LLT)

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

Rhesonativ darf 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

Bei +2 °C bis +8 °C (im Kühlschrank) vor Licht geschützt lagern.
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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen mit 2 ml Lösung
Packungsgrößen: 1 oder 5 Ampullen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszierend sein.

Keine Lösungen verwenden, die trüb sind oder einen Bodensatz haben.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.03287.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20.03.2006

10. STAND DER INFORMATION

September 2015

11. HERKUNFTSLAND DES BLUTPLASMAS

Deutschland, Belgien, Estland, Finnland, Kroatien, Luxemburg, Norwegen, Österreich,

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