

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Rhesonativ 625 IU/mL otopina za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Imunoglobulin anti-D, ljudski

1 mL sadrži:

Imunoglobulin anti-D, ljudski 625 IU (125 µg)

Sadržaj ljudskog proteina; 165 mg

od čega je imunoglobulina G najmanje 95%

Sadržaj IgA ne prelazi 0,05% ukupnog sadržaja proteina.

Jedna ampula od 1 ml sadrži 625 IU (125 µg) ljudskog imunoglobulina anti-D.

Jedna ampula od 2 ml sadrži 1250 IU (250 µg) ljudskog imunoglobulina anti-D.

Učinkovitost se određuje primjenom testa Europske farmakopeje. Ekvivalentnost internacionalnih jedinica (IU) prema međunarodnim referentnim standardima (engl. *International Reference Preparation*) navodi Svjetska zdravstvena organizacija.

Distribucija podklasa IgG (približne vrijednosti):

IgG1 ..... 70,5%

IgG2 ..... 26,0%

IgG3 ..... 2,8%

IgG4 ..... 0,8%

Maksimalni sadržaj IgA-a iznosi 82.5 mikrograma/ml.

Proizvedeno iz plazme ljudskih davatelja.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Boja može varirati od bezbojne do svijetlo žute ili svijetlo smeđe

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

#### **Prevenција Rh(D) imunizacije u Rh(D) negativnih žena u reproduktivnoj dobi**

- **Antenatalna profilaksa**
  - Planirana antenatalna profilaksa
  - Antenatalna profilaksa nakon komplikacija u trudnoći koje uključuju pobačaj/prijeteći pobačaj, ektopičnu trudnoću ili molu hidatidozu, intrauterinu smrt ploda, transplacentalno krvarenje koje je rezultat antepartalnog krvarenja, amniocentezu, biopsiju koriona, porodiljske manipulativne zahvate, npr. vanjski okret ploda,

invazivne zahvate, kordocenteze, tupu abdominalnu traumu ili terapijske zahvate na plodu

- **Postnatalna profilaksa**
  - Rođenje Rh(D)-pozitivnog djeteta (D, D<sup>slab</sup>, D<sup>djelomičan</sup>)

### **Liječenje Rh(D) negativnih žena u reproduktivnoj dobi nakon inkompatibilnih transfuzija Rh(D) pozitivne krvi ili drugih lijekova koji sadrže eritrocite, npr. koncentracije trombocita.**

#### **4.2. Doziranje i način primjene**

##### Doziranje

Dozu imunoglobulina anti-D određuje se prema razini izlaganja Rh(D) pozitivnim eritrocitima, temeljeno na saznanju da oko 10 mikrograma (50 IU) imunoglobulina anti-D neutralizira 0,5 mL Rh(D) pozitivnih eritrocita ili 1 mL Rh(D) pozitivne krvi.

Slijedeće doze preporučene su na temelju kliničkih ispitivanja provedenih s Rhesonativom.

##### Prevenција Rh(D) imunizacije u Rh(D) negativnih žena

- *Antenatalna profilaksa:* Prema općenitim preporukama, trenutno primjenjivane doze u rasponu su od 50 – 330 mikrograma ili 250 – 1650 IU.
  - Planirana antenatalna profilaksa  
Pojedinačna doza (npr. 250 µg ili 1250 IU) između 28. i 30. tjedna trudnoće ili dvije doze u 28. i 34. tjednu.
  - Antenatalna profilaksa nakon komplikacija u trudnoći  
Pojedinačnu dozu (npr. 125 µg ili 625 IU prije 12. tjedna trudnoće) (npr. 250 µg ili 1250 IU nakon 12. tjedna trudnoće) potrebno je primijeniti što je ranije moguće i unutar 72 sata, te ukoliko je potrebno ponoviti u 6 – 12-tjednim intervalima tijekom trudnoće.  
Nakon amniocenteze i biopsije koriona potrebno je primijeniti pojedinačnu dozu (npr. 250 µg ili 1250 IU).
- *Postnatalna profilaksa:* Prema općenitim preporukama, trenutno primjenjivane doze u rasponu su od 100 – 300 mikrograma ili 500 – 1500 IU. Za specifične podatke iz studija vidjeti dio 5.1. Ukoliko se primjenjuju manje doze (100 mikrograma ili 500 IU), tada je potrebno odrediti obim fetomateralnog krvarenja.

Uobičajena doza: 1250 IU (250 µg).

Kod postnatalne primjene, lijek je potrebno dati majci što je ranije moguće unutar 72 sata nakon rođenja Rh(D) pozitivnog djeteta (D, D<sup>slab</sup>, D<sup>djelomičan</sup>). Ukoliko je prošlo više od 72 sata, lijek ne treba uskratiti nego ga primijeniti što je prije moguće.

Doza se poslije poroda mora primijeniti iako je provedena antenatalna profilaksa, te čak i ako se rezidualna aktivnost antenatalne profilakse može dokazati u serumu majke.

Ukoliko postoji sumnja na obilno fetomateralno krvarenje [ $>4$  mL (u 0,7 – 0,8% žena)], npr. u slučaju anemije ploda/novorodjenčeta ili intrauterine smrti ploda, njegov obim potrebno je odrediti odgovarajućom metodom, npr. Kleihauer-Betkeovim testom za detektiranje fetalnog hemoglobina ili protočnom citometrijom koja specifično identificira Rh(D) pozitivna zrnca. S time u skladu je potrebno primijeniti dodatne doze imunoglobulina anti-D (10 mikrograma ili 50 IU po 0,5 mL eritrocita ploda).

## Inkompatibilne transfuzije eritrocita

Preporučena doza je 20 mikrograma (100 IU) anti-D imunoglobulina po 2 mL Rh(D) pozitivne krvi primljene transfuzijom ili po 1 mL koncentrata eritrocita. Preporuča se konzultacija sa specijalistom transfuzijske medicine kako bi se procijenila izvedivost postupka izmjene eritrocita te smanjilo opterećenje D-pozitivnih eritrocita u cirkulaciji te odredila doza anti-D imunoglobulina koja je potrebna za suzbijanje imunizacije. Testove kojima se prate D-pozitivni eritrociti potrebno je učiniti svakih 48 sati, te primijeniti još imunoglobulina anti-D dok svi D-pozitivni eritrociti nisu odstranjeni iz cirkulacije. U svakom slučaju, zbog mogućeg rizika od hemolize, preporučuje se ne prelaziti maksimalnu dozu od 3000 mikrograma (15000 UD).

Preporuča se primjena alternativnih intravenskih lijekova jer će se time trenutno dostići odgovarajuće razine u plazmi. Ukoliko intravenski lijek nije dostupan, vrlo velike doze potrebno je primijeniti u mišić kroz period od nekoliko dana (vidjeti dio 4.4.).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost u djece nisu još ustanovljene.

### *Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom*

Kod bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom/pretilih bolesnika treba razmotriti primjenu intravenskih anti-D lijekova (vidjeti dio 4.4.).

### Način primjene

Za intramuskularnu primjenu.

U slučaju potrebe velikih ukupnih doza (>2 mL za djecu ili >5 mL za odrasle), preporuča se primijeniti ih u podijeljenim dozama na različita mjesta.

Ako su intramuskularne injekcije kontraindicirane (u slučaju poremećaja krvarenja), treba primijeniti lijek za intravensku primjenu. Ako lijek za intravensku primjenu nije dostupan, Rhesonativ se može primijeniti potkožno. Nakon injekcije, rukom pažljivo pritisnuti mjesto primjene pomoću komprese.

## **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.  
Preosjetljivost na ljudske imunoglobuline, osobito u bolesnika s antitijelima protiv IgA.

## **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Ne primjenjivati Rhesonativ u krvnu žilu zbog rizika šoka. Injekcije se moraju dati u mišić, te obratiti pažnju da se povuče klip štrcaljke prije iniciranja kako bi se utvrdilo da igla nije u krvnoj žili.

U slučaju postnatalne primjene, Rhesonativ je namijenjen za primjenu u majki. Ne davati novorođenčadi.

Lijek nije namijenjen za primjenu ni u Rh(D) pozitivnim osobama kao niti u osoba koje su već imunizirane Rh(D) antigenom.

Bolesnike je potrebno promatrati kroz najmanje 20 minuta nakon primjene i kroz najmanje 1 sat nakon slučajne intravenske injekcije.

### Preosjetljivost

Prave reakcije preosjetljivosti su rijetke, no mogu se javiti odgovori alergijskog tipa na imunoglobulin anti-D. Bolesnike treba upoznati s ranim znakovima reakcija preosjetljivosti, uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsima, piskutavo disanje, hipotenziju i anafilaksiju. Potrebno liječenje ovisi o prirodi i ozbiljnosti nuspojava.

Rhesonativ sadrži malu količinu IgA. Iako se imunoglobulin anti-D uspješno koristio u liječenju određenih osoba s nedostatkom IgA, u osoba s nedostatkom IgA potencijalno se mogu razviti protutijela na IgA i pojaviti anafilaktičke reakcije nakon primjene lijekova dobivenih iz krvne plazme koji sadrže IgA. Nadležni liječnik stoga mora procijeniti odnos koristi liječenja Rhesonativom naspram potencijalnog rizika reakcija preosjetljivosti.

Rijetko, ljudski imunoglobulin anti-D može uzrokovati pad krvnog tlaka s anafilaktičkom reakcijom, čak i u bolesnika koji su dobro podnijeli prijašnje liječenje ljudskim imunoglobulinom.

U slučaju sumnje na reakcije alergijskog ili anafilaktičkog tipa potrebno je odmah prekinuti primjenu. U slučaju šoka, primijeniti standardne medicinske postupke za liječenje šoka.

#### Hemolitičke reakcije

Bolesnike koji nakon inkompatibilnih transfuzija primaju vrlo velike doze imunoglobulina anti-D potrebno je nadzirati klinički i pratiti biološke parametre zbog rizika hemolitičke reakcije.

#### Tromboembolija

S primjenom imunoglobulina povezani su arterijski i venski tromboembolijski događaji uključujući infarkt miokarda, moždani udar, duboku vensku trombozu i plućnu emboliju. Iako tromboembolijski događaji nisu opaženi za Rhesonativ, bolesnici trebaju biti dovoljno hidrirani prije upotrebe imunoglobulina. Potreban je oprez u bolesnika s već postojećim čimbenicima rizika za trombotske događaje (kao što su hipertenzija, dijabetes melitus i povijest vaskularne bolesti ili trombotskih epizoda, bolesnici sa stečenim ili naslijeđenim trombofilnim poremećajima, pacijenti s produženim periodima imobilizacije, teški hipovolemični pacijenti, pacijenti s bolestima koje povećavaju viskoznost krvi), posebno kada su propisane veće doze Rhesonativa.

Bolesnike treba obavijestiti o prvim simptomima tromboembolijskih događaja, uključujući otežano disanje, bol i oticanje ekstremiteta, fokalne neurološke deficite i bolove u prsima, te ih treba savjetovati da odmah po pojavljivanju simptoma kontaktiraju svog liječnika.

#### Utjecaj na serološka ispitivanja

Nakon injekcije imunoglobulina, prolazni porast raznih pasivno unesenih protutijela u krvi bolesnika može rezultirati lažno pozitivnim rezultatima u serološkim ispitivanjima.

Pasivni prijenos protutijela na antigene eritrocita, npr. A, B, D, može utjecati na neka serološka ispitivanja protutijela eritrocita, kao što je antiglobulinski test (Coombsov test), osobito u Rh(D) pozitivne novorođenčadi čije su majke primile profilaksu prije poroda.

#### Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom/pretili bolesnici

Kod bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom/pretilih bolesnika, zbog mogućeg nedostatka učinkovitosti u slučaju intramuskularne primjene, preporučuje se lijek za intravensku primjenu.

#### Prijenos zaraznih agensa

Standardne mjere za sprečavanje zaraza koje bi mogle biti rezultat primjene lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir davatelja, testiranje pojedinačnih donacija i pulova plazme na specifične markere zaraznih bolesti, te uključivanje djelotvornih proizvodnih postupaka za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Unatoč tome, mogućnost prijenosa zaraznih agensa nakon primjene lijekova pripremljenih iz ljudske krvi ili plazme ne može se potpuno isključiti. To se također odnosi na nepoznate viruse i druge patogene koji se mogu pojaviti.

Poduzete mjere smatraju se djelotvornima kod virusa s ovojnicom, kao što su Virus humane imunodeficiencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV) i virus hepatitisa C (HCV), te kod virusa bez ovojnice hepatitis A virusa (HAV).

Poduzete mjere mogu biti ograničene djelotvornosti kod virusa bez ovojnice, kao što je parvovirus B19.

Kliničko iskustvo vezano na dosadašnje neprenošenje hepatitisa A ili parvovirusa B19 imunoglobulinima ohrabrujuće je, te se također može pretpostaviti da sadržaj protutijela daje važan doprinos virusnoj sigurnosti.

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Važne informacije o nekim sastojcima Rhesonativa

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u dozi od 1 ml, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Živa atenuirana virusna cjepiva

Aktivnu imunizaciju živim virusnim cjepivima (npr. protiv ospica, zaušnjaka ili rubeole) mora se odgoditi do 3 mjeseca nakon zadnje primjene imunoglobulina anti-D, jer djelotvornost živog virusnog cjepiva može biti umanjena.

Ukoliko je imunoglobulin anti-D potrebno primijeniti unutar 2 – 4 tjedna nakon živih virusnih cjepiva, tada djelotvornost tog cijepjenja može biti umanjena.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Ovaj lijek je namijenjen za primjenu u trudnoći.

#### Dojenje

Ovaj lijek smije se koristiti za vrijeme dojenja.

Imunoglobulini se izlučuju u majčino mlijeko. U više od 450 žena koje su primale standardne doze Rhesonativa u postpartalnom razdoblju nisu opisani štetni događaji vezani za ispitivani lijek.

#### Plodnost

S Rhesonativom nisu provedena ispitivanja plodnosti na životinjama. Ipak, kliničko iskustvo s ljudskim anti-D imunoglobulinom upućuje da ne treba očekivati štetne utjecaje na plodnost.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Utjecaji na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu primijećeni.

### **4.8. Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Povremeno se mogu javiti nuspojave, poput zimice, glavobolje, omaglice, vrućice, povraćanja, alergijskih reakcija, mučnine, artralgijske, niskog krvnog tlaka i umjerene boli u donjem dijelu leđa. U rijetkim slučajevima normalni ljudski imunoglobulini mogu uzrokovati nagli pad krvnog tlaka i, u izoliranim slučajevima, anafilaktički šok, čak i kada bolesnik nije pokazao preosjetljivost kod prethodne primjene lijeka.

Često se mogu javiti lokalne reakcije na mjestu injekcije: oticanje, osjetljivost, crvenilo, induracija, lokalna toplina, svrbež, modrice, lokalna bol, osjetljivost na dodir i osip; neke od ovih reakcija mogu se spriječiti raspodjelom veće doze na nekoliko mjesta ubrizgavanja.

Za informaciju o sigurnosti od zaraznih agensa vidjeti dio 4.4.

Nema provjerenih podataka o učestalosti nuspojava u kliničkim ispitivanjima. Opisane su sljedeće nuspojave:

Tablica je u skladu s MedDRA klasifikacijom organskih sustava (SOC i razina preporučenog pojma (eng. *Preferred Term Level, PT*))

Učestalosti su procijenjene sukladno sljedećim konvencijama:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Hemolitičke reakcije	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaktički šok, anafilaktička/anafilaktoidna reakcija, preosjetljivost	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	nepoznato
Srčani poremećaji	Tahikardija	nepoznato
Krvožilni poremećaji	Sniženi krvni tlak	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, povraćanje	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Kožna reakcija, eritem, svrbež, pruritus, urtikarija	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija	nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrućica, nelagoda u prsima, slabost, zimica, reakcije na mjestu primjene (npr. oticanje, bol, crvenilo, induracija, toplina, pruritus, osip, svrbež)	nepoznato

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9. Predoziranje**

Posljedice predoziranja nisu poznate. Bolesnike koji nakon inkompatibilne transfuzije primaju vrlo velike doze imunoglobulina anti-D potrebno je nadzirati klinički i pratiti biološke parametre zbog rizika hemolitičke reakcije.

U ostalih Rh(D) negativnih osoba predoziranje ne bi trebalo uzrokovati češće ili ozbiljnije nuspojave od normalne doze.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunoserumi i imunoglobulini; imunoglobulini, specifični imunoglobulini: anti-D (Rh) imunoglobulini  
ATK oznaka: J06BB01.

Imunoglobulin anti-D sadrži specifična protutijela (IgG) na D (Rh) antigen ljudskih eritrocita.

Za vrijeme trudnoće, osobito u vrijeme poroda, fetalni eritrociti mogu ući u cirkulaciju majke. Kada je žena Rh(D)-negativna, a plod Rh(D)-pozitivan, žena može biti imunizirana Rh(D) antigenom i proizvesti anti-Rh(D) protutijela koja prelaze posteljicu i mogu uzrokovati hemolitičku bolest novorođenčeta. Pasivna imunizacija imunoglobulinom anti-D sprečava Rh(D) imunizaciju u više od 99% slučajeva, pod uvjetom da je dovoljna doza imunoglobulina anti-D primijenjena dovoljno rano nakon izloženosti fetalnim Rh(D)-pozitivnim fetalnim eritrocitima.

Mehanizam kojim imunoglobulin anti-D zaustavlja imunizaciju Rh(D)-pozitivnim eritrocitima nije poznat. Supresija može biti povezana s klirensom eritrocita iz cirkulacije prije nego što stignu do imunokompetentnih mjesta ili može biti zbog kompleksnijih mehanizama koji uključuju prepoznavanje stranih antigena i prezentiranje antigena od strane odgovarajućih stanica na odgovarajućim mjestima u prisustvu ili nedostatku protutijela.

#### *Ispitivanja na bolesnicama koje su primile postnatalnu profilaksu (studije 1 – 6) i na bolesnicama koje su primile antenatalnu profilaksu (studija 7)*

Klinička ispitivanja s Rhesusom su započeta s ciljem procjene djelotvornosti i sigurnosti lijeka. Sljedeća tablica daje pregled najvažnijih rezultata vezanih uz djelotvornost:

Broj ispitivanja	Indikacija, broj ispitanika	Rhesus status majka/dijete	Učestalost protutijela anti-D	Vrijeme praćenja
1	PPP, n=1 937	negativni/pozitivni	0,4%	6 mjeseci
2	PPP, n=2 117	negativni/pozitivni	0,1%	4 – 6 mjeseci;
	PPP, n=723	posljedično pozitivno dijete	0,7%	kod sljedeće trudnoće ili poroda
3	PPP, n=917	negativni/pozitivni	0,3%	6 mjeseci
4	PPP, n=665	negativni/pozitivni	0,2%	6 mjeseci
5	PPP, n=608	negativni/pozitivni	0,3%	6 – 8 mjeseci
	ANP*, n=103		0%	8 mjeseci
6	PPP, n=475	negativni/pozitivni	0%	nije prijavljeno
7	ANP* i PPP, n=529	negativni/pozitivni	0,4%	8 mjeseci

PPP = postnatalna profilaksa; ANP = antenatalna profilaksa

\* 6-8 tjedana prije očekivanog dana poroda

Iz ovih ispitivanja može se zaključiti da se liječenjem Rhesonativom postiže djelotvorna anti-D-profilaksa.

#### ***Ispitivanje nakon transfuzije Rh-inkompatibilne krvi***

**Studija 8** procjenjivala je djelotvornost Rhesonativa na 21 Rh-negativnom dobrovoljnom ispitaniku kojima su bili inicirani Rh-pozitivni, AB0-kompatibilni fetalni eritrociti u količini koja je odgovarala 10 mL krvi iz pupkovine (1 slučaj), 25 mL (10 slučajeva) i 50 mL (10 slučajeva). 2 – 3 dana kasnije primijenjeno je 260 µg Rhesonativa u mišić. 6 mjeseci (u 1 slučaju 9 mjeseci) nakon početka ispitivanja niti kod jednog ispitanika nije pronađen serološki dokaz Rh-imunizacije. 6 mjeseci do 2,5 godine kasnije, 8 ispitanika iz skupine koja je primila 25 mL i svih 10 ispitanika iz skupine koja je primila 50 mL primilo je 5 mL Rh-pozitivne, AB0-kompatibilne krvi iz pupkovine. 2 – 3 dana kasnije primijenjeno je 260 odnosno 333 µg Rhesonativa u mišić. Nakon još 6 mjeseci (u 1 slučaju 8 mjeseci) Rh-protutijela nisu bila detektirana niti kod jednog ispitanika.

Iz ovih eksperimentalnih nalaza može se zaključiti da se Rh-profilaksa postiže sa 10 µg imunoglobulina anti-D po mL fetalne krvi. Zaključeno je, što se Rh-imunizacije zbog fetomateralnog krvarenja na kraju trudnoće tiče, da doza od 260 µg Rhesonativa sprečava serološki detektabilnu Rh-imunizaciju u najmanje 998 od 1.000 Rh-negativnih majki.

#### ***Farmakokinetičko ispitivanje Rhesonativa***

Osnovna farmakokinetika i obrt Rhesonativa ispitivani su na 15 Rh-negativnih trudnica koje su primile Rhesonativ u mišić u 28. tjednu trudnoće. Doze su bile 125 µg u 8 i 250 µg u 7 trudnica. Dodatno, 3 Rh-negativne žene koje nisu bile trudne primile su manju dozu. Biološki poluživot imunoglobulina anti-D nakon intramuskularne injekcije od 125 µg kod navedenih žena bio je u skladu s očekivanim podacima iz literature. (Vidjeti dio 5.2.)

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Ljudski anti-D imunoglobulin za intramuskularnu primjenu polako se apsorbira u cirkulaciju primatelja i doseže maksimum tek nakon 2-3 dana.

Ljudski anti-D imunoglobulin ima poluživot od oko 3 do 4 tjedna. Ovaj poluživot može biti različit od osobe do osobe.

IgG i kompleksi IgG razgrađuju se u stanicama retikuloendotelnog sustava.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ne postoje ne-klinički podaci o sigurnosti primjene za ljudski imunoglobulin anti-D.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Glicin

Natrijev klorid

Natrijev acetat

Polisorbat 80

Voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3. Rok valjanosti**



30 mjeseci.

Sadržaj otvorene ampule mora se odmah primijeniti.

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Ampule držati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se za vrijeme roka valjanosti može čuvati na temperaturi ispod 25°C do 1 mjesec, bez ponovnog čuvanja u hladnjaku. Ako se tijekom tog razdoblja lijek ne primjeni mora se baciti.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

1 ml i 2 ml otopine u ampuli (staklo vrste I).

Veličine pakiranja: 1x1 ml, 1x2 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Lijek treba zagrijati na sobnu ili temperaturu tijela prije primjene.

Boja otopine može varirati od bezbojne do svijetlo žute ili svijetlo smeđe. Ne koristiti otopine koje su замуćene ili imaju čestice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

JANA PHARM d.o.o.

Lopašićeva 6

10000 Zagreb

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-584583753

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 19.10.2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25.02.2015.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

21. lipnja 2023.