

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rhesonativ, 625 RÜ/ml, süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Anti-D humaanimmunoglobuliin

1 ml sisaldab:

anti-D humaanimmunoglobuliin	625 RÜ (125 mikrogrammi)
inimvalk	165 mg
sellest immunoglobuliin G vähemalt	95%

IgA sisaldus ei ületa 0,05% valgu koguhulgast.

Üks 1 ml ampull sisaldab 625 rahvusvahelist ühikut, RÜ, (125 mikrogrammi) anti-D humaanimmunoglobuliini.

Üks 2 ml ampull sisaldab 1250 rahvusvahelist ühikut, RÜ, (250 mikrogrammi) anti-D humaanimmunoglobuliini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

Lahuse värvus võib varieeruda värvitust kahvatukollase kuni helepruunini.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rh(D) immuniseerumise profülaktika Rh(D)-negatiivsetel naistel

Antenataalne profülaktika

- planeeritud antenataalne profülaktika
- antenataalne profülaktika tüsistunud raseduse korral, kaasaarvatud abort/abordioht, emakaväline rasedus või põismool, loote emakasisene surm (IUF), sünnituseelse hemorraagia (APH) tulemusel tekkinud transplatsentaarne hemorraagia (TPH), amniotsentees, koorioni biopsia, sünnitusabiga seotud manipulatsioonid (nt välimine pööramine), invasiivsed ravitoimingud, kordotsentees, nüri kõhutrauma või ravitoiming lootel.

Postnataalne profülaktika

- rasedus/sünnitamine, kui laps on Rh(D)-positiivne (D, D-nõrk, D-osaline)

Rh(D)-negatiivsete isikute ravi pärast sobimatu Rh(D)-positiivse vere või teiste erütrotsüüte sisaldavate preparaatide ülekannet (nt trombotsüütide kontsentrati).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Anti-D humaanimmunoglobuliini annus määratakse organismi sattunud Rh(D)-positiivsete erütrotsüütide hulga alusel arvestusega, et ligikaudu 10 mikrogrammi (50 RÜ) anti-D

humaanimmunoglobuliini neutraliseerib ligikaudu 0,5 ml Rh(D)-positiivset erütrotsüütide massi või 1 ml Rh(D)-positiivset verd.

Rhesonativ'iga teostatud kliiniliste uuringute alusel on soovituslikud annused järgnevad:

Rh(D)-immuniseerimise profülaktika Rh(D)-negatiivsetel naistel

- Sünnituseelne profülaktika. Vastavalt üldistele soovitustele on annus vahemikus 50...330 mikrogrammi ehk 250...1650 RÜ. Uuringu üksikasju vt lõik 5.1.
 - Planeeritud antenataalne profülaktika:
Üksikannus (nt 250 mikrogrammi ehk 1250 RÜ) 28...30. rasedusnädalal või kaks annust 28. ja 34.nädalal.
 - Antenataalne profülaktika tuisistunud raseduse korral:
Üksikannus (nt 125 mikrogrammi ehk 625 RÜ enne 12. rasedusnädalat või 250 mikrogrammi ehk 1250 RÜ pärast 12. rasedusnädalat) tuleb manustada esimesel võimalusel 72 tunni jooksul ning vajadusel korrata 6...12-nädalaste intervallidega kogu raseduse vältel.
Pärast amniotsenteesi ja koorioni biopsiat tuleb manustada üksikannus (nt 250 mikrogrammi ehk 1250 RÜ).
- Sünnitusjärgne profülaktika. Vastavalt üldistele soovitustele on annus vahemikus 100...300 mikrogrammi ehk 500...1500 RÜ. Uuringu üksikasju vt lõik 5.1. Väiksema annuse (100 mikrogrammi ehk 500 RÜ) manustamisel tuleb laboratoorselt määrata ema vereringesse sattunud lootevere hulk.

Standardannus on 1250 RÜ (250 mikrogrammi).

Postnataalselt tuleb emale ravimit manustada esimesel võimalusel 72 tunni jooksul pärast Rh-positiivse (D, D-nõrk, D-osaline) lapse sündi. Kui möödunud on üle 72 tunni, ei tohi manustamisest loobuda, vaid manustada ravimit esimesel võimalusel.

Sünnitusjärgne annus tuleb manustada isegi siis, kui sünnituseelne profülaktiline annus on manustatud ja ema vereseerumis on tuvastatav jääkaktiivsus antenataalsest profülaktikast.

Kui on kahtlus suure hulga lootevere sattumisest ema vereringesse (>4 ml (0,7%...0,8% naistel), nt loote/vastsündinu aneemia või loote emakasisene surm, tuleb selle hulk määrata sobiva meetodiga, nt Kleihauer-Betke happeelueerimistest loote HbF määramiseks või Rh(D)-positiivsete rakkude spetsiaalne määramine voolutsütomeetriliselt. Vastavalt sellele tuleb manustada anti-D humaanimmunoglobuliini lisaannuseid (10 mikrogrammi ehk 50 RÜ 0,5 ml loote erütrotsüütide kohta).

Sobimatute erütrotsüütide (RBC) transfusioon

Anti-D humaanimmunoglobuliini soovitatav annus on 20 mikrogrammi (100 RÜ) 2 ml ülekantava Rh(D)-positiivse vere kohta või 1 ml erütrotsüütide kontsentradi kohta. Sobiva annuse määramisel peab konsulteerima vereülekandespetsialistiga. Iga 48 tunni järel tuleb teha Rh(D)-positiivsete erütrotsüütide kontrollanalüüsid ja jätkata anti-D immunoglobuliini manustamist, kuni Rh(D)-positiivseid erütrotsüüte vereringest enam ei leita. Suuremahulise sobimatu ülekande korral on piisav maksimaalne annus 3000 mikrogrammi (15000 RÜ), vaatamata Rh(D)-positiivsete erütrotsüütide ülekande mahule üle 300 ml.

Soovitatakse alternatiivse intravenoosse ravimi kasutamist, kuna see saavutab koheselt vajaliku nivoo vereplasmas. Kui intravenooset ravimit ei ole saada, peab korduvalt manustama suuri annuseid lihasesse.

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel on veel kindlaks tegemata.

Manustamisviis

Intramuskulaarne.

Kui vajalik koguanus on suur (lastele >2 ml või täiskasvanutele >5 ml), on soovitatav manustada see osa-annustena erinevatesse süstekohtadesse.

Kui intramuskulaarne manustamine on vastunäidustatud (veritsusohu) ja veeni manustatavat ravimit ei ole saada, võib Rhesonativ'i süstida naha alla. Pärast süstimist on vajalik ettevaatlik manuaalne survekompress süstekohal.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Peab tagama, et Rhesonativ'i ei süstita veeni, sest on oht šoki tekkeks. Ravimit peab süstima lihasesse ja eelnevalt peab süstlakolbi tagasi tõmmates hoolikalt kontrollima, et nõel ei ole sattunud veresoonda.

Sünnitusjärgsel kasutamisel manustatakse Rhesonativ'i emale. Vastsündinule ei tohi ravimit manustada.

Ravimit ei tohi manustada Rh(D)-positiivsetele isikutele ja Rh(D) antigeeni suhtes juba immuniseerunud isikutele.

Pärast ravimi manustamist peab patsienti jälgima vähemalt 20 minutit ja pärast juhuslikku intravenoosset manustamist vähemalt 1 tund.

Anti-D humaanimmunoglobuliin võib harva põhjustada vererõhu langust koos anafülaktilise reaktsiooniga, isegi patsientidel, kes on varem talunud ravi humaanimmunoglobuliiniga.

Allergilise või anafülaktilise reaktsiooni kahtluse korral tuleb manustamine otsekohe katkestada. Šoki korral peab rakendama tavapärasest šokiravi.

Tõelised ülitundlikkusreaktsioonid tekivad harva, kuid anti-D immunoglobuliini manustamisel võivad ilmned allergilist tüüpi reaktsioonid. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varastest sümptomitest, sh nahalööve, generaliseerunud urtikaaria, pigistustunne rinnus, hingeldus, hüpotensioon ja anafülaksia. Vajalik ravi sõltub kõrvaltoime iseloomust ja tõsisusest.

Rhesonativ sisaldab väikeses koguses IgA-d. Kuigi anti-D immunoglobuliini on edukalt kasutatud teatud IgA puudulikkusega patsientide raviks, võivad IgA puudulikkusega isikutel tekkida IgA antikehad ja anafülaktilised reaktsioonid pärast IgA-d sisaldavate verepreparaatide manustamist. Arst peab seetõttu kaaluma ravist Rhesonativ'iga saadavat kasu ülitundlikkusreaktsioonide võimaliku riski suhtes.

Sobimatu vereülekande saanud patsientidel, keda ravitakse anti-D immunoglobuliini väga suurte annustega, peab jälgima kliinilist seisundit ja bioloogilisi näitajaid hemolüütilise reaktsiooni ohu tõttu.

Inimverest või -plasmast valmistatud ravimite manustamisega kaasneva infektsiooniohu preventiooniks rakendatavate standardmeetmete hulka kuuluvad doonorite valik, üksikannetuste ja plasmakogumite sõeluuringud spetsiifiliste infektsioonimarkerite suhtes ja viiruste inaktiivsiooni/eemaldamise meetodite rakendamine tootmisprotsessis. Sellele vaatamata ei saa täielikult välistada haigusetehtajate võimalikku ülekannet inimverest valmistatud ravimitega. See hõlmab ka senitundmatuid või uusi viirusi ja teisi patogeene.

Rakendatud meetmeid loetakse efektiivseks kestaga viiruste, nt HIV, HBV ja HCV ning kestata HAV suhtes.

Rakendatavatel meetoditel võib olla piiratud efektiivsus ilma kestata viiruste, nt parvoviirus B19 suhtes.

Kliiniline kogemus kinnitab, et ei ole toimunud hepatiit A viiruse või parvoviirus B19 ülekannet immunoglobuliinidega, ning eeldatavalt aitab antikehade esinemine kaasa viirusohutusele.

Igakordsel Rhesonativ'i manustamisel on tungivalt soovitatav, et talletataks ravimi nimi ja partii number, säilitamiseks seost patsiendi ja ravimi partii vahel.

Mõju seroloogilistele laborianalüüsidele

Pärast immunoglobuliini manustamist võib mitmesuguste passiivselt ülekantud antikehade sisalduse transitoorne tõus põhjustada seroloogiliste laborianalüüside valepositiivseid tulemusi.

Passiivselt ülekantud antikehad erütrotsüütide antigeenidele, nt A, B, D, võivad mõjutada erütrotsüütide antikehade laboratoorset määramist seroloogilisel meetodil, nt antiglobuliintesti (nn Coombs'i test), eriti Rh(D)-positiivsetel vastsündinutel, kelle emad on saanud sünnieelset profülaktikat.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nõrgestatud elusvaktsiinid

Kuna immunoglobuliin võib vähendada elusvaktsiinide toimet, tuleb vaksineerimist elusviirusi sisaldavate vaktsiinidega (nt leetrid, mumps või punetised) edasi lükata seni, kuni on möödunud 3 kuud viimasest anti-D immunoglobuliini manustamisest.

Kui osutub vajalikuks anti-D immunoglobuliini manustamine 2...4 nädala vältel pärast elusvaktsiini manustamist, võib vaksineerimise efekt olla puudulik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

See ravim on ette nähtud kasutamiseks raseduse ajal.

Fertiilsus

Rhesonativ'iga ei ole tehtud fertiilsuse loomkatseid. Kliiniline kogemus anti-D humaanimmunoglobuliiniga viitab siiski sellele, et kahjulik toime fertiilsusele ei ole ootuspärane.

Imetamine

Seda ravimit võib kasutada imetamisperioodil.

Immunoglobuliinid erituvad rinnapiima. Üle 450 naise sünnitatud lastel ei teatatud ravimiga seotud kõrvaltoimetest seoses Rhesonativ'i manustamisega emale sünnitusjärgsel perioodil.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole täheldatud.

4.8 Kõrvaltoimed

On täheldatud süstekoha valulikkust ja hellust. Seda saab ennetada suuremate annuste jagamisega mitme manustamiskoha vahel.

Ülekantavate haigustekitajatega seotud ohutuse kohta vt lõik 4.4.

Kõrvaltoimete esinemise kohta puuduvad mahukad andmed kliinilistest uuringutest. Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest:

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktiline šokk, anafülaktiline/anafülaktoidne reaktsioon, ülitundlikkus
Närvisüsteemi häired	Peavalu
Südame häired	Tahhükardia
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Hingamisraskus
Seedetrakti häired	Oksendamine, iiveldus

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahareksioon, erüteem, sügelus, pruritus, urtikaaria
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Artralgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreeksia, ebamugavustunne rindkeres, halb enesetunne, külmavärinad, süstekoha reaktsioon (st turse, valu, erüteem, tihkestumine, kuumatunne, sügelus, lööve)
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Hemolüütilised reaktsioonid

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid ei ole teada. Sobimatu vereülekanne saanud patsientidel, kellele manustatakse seetõttu anti-D immunoglobuliini väga suurtes annustes, tuleb hoolikalt jälgida kliinilisi ja bioloogilisi parameetreid hemolüütilise reaktsiooni ohu tõttu.

Rh(D)-negatiivsetel isikutel ei peaks üleannustamine põhjustama sagedasemaid või raskemaid kõrvaltoimeid kui tavalised annused.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immuunseerumid ja immunoglobuliinid, anti-D (Rh) immunoglobuliin;
ATC-kood: J06BB01

Anti-D (Rh) immunoglobuliin sisaldab spetsiifilisi inimese erütrotsüüdi D (Rh) antigeeni vastaseid antikehi (IgG).

Raseduse ja eriti sünnituse ajal võivad loote erütrotsüüdid siseneda ema vereringesse. Kui naine on Rh(D)-negatiivne ja loode Rh(D)-positiivne, võib naine immuniseeruda Rh(D)-antigeeni suhtes ning hakata tootma anti-Rh(D) antikehasid, mis läbivad platsenta ja võivad vastsündinul põhjustada hemolüütilise haiguse. Passiivne immuniseerimine anti-D immunoglobuliiniga hoiab ära Rh(D) immuniseerumise rohkem kui 99% juhtudest, eeldusel, et varakult pärast kokkupuudet loote Rh(D)-positiivsete erütrotsüütidega manustatakse piisav annus anti-D immunoglobuliini.

Anti-D immunoglobuliini supressiivse toime mehhanism immunisatsioonile Rh(D)-positiivsete erütrotsüütide vastu ei ole teada. Supressioon võib olla seotud erütrotsüütide kadumisega vereringest enne immuunreaktsiooni toimumise kohta jõudmist või olla keerukama tekkemehhanismiga, kaasa arvatud võõraste antigeenide või neid kandvate rakkude äratundmine immuunsüsteemi rakkude poolt antikeha olemasolul või ilma.

Sünnitusjärgse profülaktika uuringud (uuringud 1...6) ja antenataalse profülaktika uuringud (uuring 7)

Kliiniliste uuringute eesmärk oli hinnata Rhesonativ'i efektiivsust ja ohutust. Järgnev tabel annab ülevaate olulisematest tulemustest efektiivsuse kohta:

Uuringu tähis	Näidustus, uuritavate arv	Rh staatus ema / laps	Anti-D antikehade tekkesagedus	Jälgimisperioodi kestus
1	PPP, n=1,937	negatiivne/positiivne	0,4%	6 kuud
2	PPP, n=2117 PPP, n=723	negatiivne/positiivne järgnev positiivne laps	0,1% 0,7%	4...6 kuud; järgmine rasedus

Uuringu tähis	Näidustus, uuritavate arv	Rh staatus ema / laps	Anti-D antikehade tekkesagedus	Jälgimisperioodi kestus
				või sünnitus
3	PPP, n=917	negatiivne/positiivne	0,3%	6 kuud
4	PPP, n=665	negatiivne/positiivne	0,2%	6 kuud
5	PPP, n=608 ANP*, n=103	negatiivne/positiivne	0,3% 0%	6...8 kuud 8 kuud
6	PPP, n=475	negatiivne/positiivne	0%	ei ole teada
7	ANP* & PPP, n=529	negatiivne/positiivne	0,4%	8 kuud

PPP: sünnitusjärgne profülaktika; ANP: antenataalne profülaktika;

* 6...8 nädalat enne sünnituse tähtaega.

Nimetatud uuringute põhjal võib järeldada, et ravi Rhesonativ'iga võimaldab efektiivset anti-D profülaktikat.

Rh-sobimatute verekomponentide ülekande uuring (uuring 8)

Uuringus 8 hinnati Rhesonativ'i toimet 21 Rh-negatiivsel vabatahtlikul, kellele süstiti Rh-positiivset, AB0-sobivusega loote erütrotsüüte koguses, mis vastas 10 ml nabaväädiverele (1 juht), 25 ml (10 juhtu) ja 50 ml (10 juhtu). Kaks kuni kolm päeva hiljem manustati intramuskulaarselt 260 mikrogrammi Rhesonativ'i. Kuus kuud (ühel juhul 9 kuud) pärast uuringu algust ei leitud ühelgi isikul Rh-immunisatsiooni seroloogilist tõendust. 6 kuud kuni 2,5 aastat hiljem manustati 8 isikule 25 ml-rühmast ja 10 isikule 50 ml-rühmast 5 ml Rh-positiivset, AB0-sobivusega nabaväädiverd. Kaks kuni kolm päeva hiljem süstiti Rhesonativ'i, vastavalt 260 mikrogrammi ja 333 mikrogrammi. Kuue kuu möödudes (ühel juhul pärast 8 kuud) ei täheldatud ühelgi isikul Rh-antikehasid.

Nende eksperimentaalsete andmete põhjal järeldati, et Rh-profülaktika on saavutav 10 mikrogrammi anti-D immunoglobuliiniga ml lootevere kohta. Järeldati, et seoses Rh-immuniseerumisega raseduse lõpus, tingituna ema vereringesse sattunud loote verest, hoiab Rhesonativ annuses 260 mikrogrammi ära seroloogiliselt määratava Rh-immuniseerumise vähemalt 998 Rh-negatiivsel emal 1000-st.

Rhesonativ'i farmakokineetika uuring

Rhesonativ'i farmakokineetika ja metabolismi aluseid uuriti 15 Rh-negatiivsel rasedal, kellele manustati Rhesonativ'i lihasesse 28. rasedusnädalal. 8 naisele manustati 125 mikrogrammi ja 7 naisele 250 mikrogrammi. Lisaks manustati väike annus Rhesonativ'i 3 Rh-negatiivsele naisele, kes ei olnud rasedad.

Anti-D immunoglobuliini bioloogiline poolväärtusaeg pärast 125 mikrogrammi süstimist lihasesse oli kooskõlas kirjanduses avaldatud andmetega (vt lõik 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Antikehade mõõdetav tase ilmneb ligikaudu 20 minuti jooksul pärast süstimist lihasesse. Maksimaalne kontsentratsioon verekeerumise saavutatakse tavaliselt 2...3 päeva möödudes. Anti-D humaanimmunoglobuliini poolväärtusaeg on ligikaudu 3...4 nädalat. Poolväärtusaeg võib varieeruda patsienditi. IgG ja IgG-kompleksid lõhutakse retikuloendoteliaalsüsteemi rakkude poolt.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliiniliste uuringute ohutusandmed anti-D humaanimmunoglobuliini kohta puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütsiin
Naatriumkloriid
Naatriumatsetaat
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud
Avatud ampulli sisu tuleb kasutada kohe.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Hoida ampull välispakendis, valguse eest kaitstult.
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süstelahus 1 ml ja 2 ml klaasampullis (I tüüp).
Pakendi suurused: 1x1 ml, 1x2 ml ja 10x2 ml.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist tuleb ravim soojendada toa- või kehatemperatuurini.
Lahuse värvus võib varieeruda värvitust kahvatukollase kuni helepruunini. Hägust või sademega lahust mitte kasutada.
Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Octapharma (IP) Limited
The Zenith Building,
26 Spring Gardens
Manchester M2 1AB
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

567407

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.12.2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.03.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud augustis 2014