

Состав

международное непатентованное название: Human anti-D immunoglobulin;

действующее вещество: 1 мл раствора содержит 625 МЕ (125 мкг) анти-D иммуноглобулина человека. (Содержание белка человека 165 мг, с содержанием иммуноглобулина человека G не менее 95%);

вспомогательные вещества: глицин, натрия хлорид, натрия ацетат, полисорбат 80, вода для инъекций.

Содержание иммуноглобулина A (IgA) не превышает 0,05% общего содержания белка.

Одна 1 мл ампула содержит 625 МЕ (125 мкг) анти-резусного (anti-D) иммуноглобулина человека.

Активность определяется с помощью количественного анализа Евр. Фарм. эквивалентность в международных единицах международного эталонного препарата отмечается Всемирной Организацией Здравоохранения.

Распределение подклассов IgG-типа (приблизительные значения): IgG1 - 70,5%, IgG2 - 26,0%, IgG3 - 2,8%, IgG4 - 0,8%. Максимальное содержание IgA: 82,5 мкг / мл. Изготавливается из плазмы крови человека.

Лекарственная форма

Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачный или слегка опалесцирующим раствор от бесцветного до слабо-желтого или светло-коричневого цвета. При хранении может образовываться незначительное мутность или небольшое количество механических включений.

Фармакотерапевтическая группа

Иммунные сыворотки и иммуноглобулины. Анти-D (Rh) иммуноглобулин. Код АТХ J06B B01.

Фармакодинамика

Анти-D імуноглобулін містить специфічні антитіла (IgG) до D резус (Rh)-антигену еритроцитів людини.

У період вагітності та особливо пологів еритроцити плода можуть потрапити в кров матері. Якщо жінка є Rh(D)-негативною, а плід Rh(D)-позитивним, жінка може імунізуватися антигеном Rh(D) і виробляти анти-Rh(D) антитіла, які проходять трансплацентарно і можуть спричинити гемолітичну хворобу новонародженого. Пасивна імунізація анти-D імуноглобуліном запобігає Rh(D) імунізації у більше ніж 99 % випадків за умови, що була введена достатня доза анти-D імуноглобуліну невдовзі після впливу Rh(D)-позитивних еритроцитів плода.

Механізм пригнічення імунізації Rh(D)-позитивних еритроцитів анти-D імуноглобуліном невідомий. Таке пригнічення може бути пов'язане з кліренсом еритроцитів з кровообігу до того, як вони досягнуть імунокомпетентних місць або, можливо, внаслідок складніших механізмів, долучених у розпізнання чужорідного антигену та презентації антигену відповідними клітинами у відповідних місцях за наявності або відсутності антитіла.

Дослідження післяродової профілактики (дослідження 1-6) та антенатальної (дослідження 7) профілактики у пацієнтів.

Клінічні випробування Резонативу були розпочаті з метою оцінки ефективності та безпеки препарату. У нижченаведеній таблиці наданий огляд найважливіших даних щодо ефективності:

Номер дослідження	Показання, кількість осіб	Резус (Rh) статус матері / дитини	Наявність анти-D антитіл	Період спостереження
1	ПРП, n=1937	негативний/ позитивний	0,4%	6 місяців
2	ПРП, n=2117	негативний/ позитивний	0,1%	4-6 місяців
	ПРП, n=723	наступна Rh позитивна дитина	0,7%	під час наступної вагітності або

3	ПРП, n=917	негативний/ позитивний	0,3%	6 місяців
4	ПРП, n=665	негативний/ позитивний	0,2%	6 місяців
5	ПРП, n=608	негативний/ позитивний	0,3%	6-8 місяців
	ВУП*, n=103		0%	8 місяців
6	ПРП, n=475	негативний/ позитивний	0%	н.п.
7	ВУП*& ПРП, n=529	негативний/ позитивний	0,4%	8 місяців

ПРП - післяродова профілактика; ВУП - внутрішньоутробна профілактика; н.п. - не повідомлялося.

* 6-8 тижнів до очікуваної дати пологів.

За даними цих досліджень можна зробити висновок, що лікування Резонативом забезпечує надійну анти-D профілактику.

Дослідження трансфузії резус-несумісних компонентів крові.

У дослідженні № 8 вивчалася ефективність Резонативу у 21 Rh-негативного добровольця, яким вводили Rh-позитивні, АВ0-сумісні еритроцити плода в кількостях, що відповідають 10 мл (1 випадок), 25 мл (10 випадків) та 50 мл (10 випадків) пуповинної крові. Через 2-3 доби внутрішньом'язово ввели 260 мкг Резонативу. Через 6 місяців (в одному випадку 9 місяців) після початку експерименту не було виявлено жодних серологічних ознак Rh-імунізації у жодної особи. У період від 6 місяців до 2,5 років 8 осіб з групи 25 мл та всі 10 осіб з групи 50 мл отримали 5 мл Rh-позитивної, АВ0-сумісної пуповинної крові. Через 2-3 дні було введено відповідно 260 та 333 мкг Резонативу. Через 6 місяців

(в одному випадку через 8 місяців) не було виявлено жодних Rh-антитіл у жодної особи.

Результати цього дослідження доводять, що Rh-профілактика досягається при застосуванні анти-D імуноглобуліну в дозі 10 мкг на 1 мл крові плода. Було зроблено висновок, що, оскільки через фетоплацентарну кровотечу наприкінці вагітності Rh-імунізація є небезпечною, Резонатив у дозі 260 мкг запобігає серологічно визначеній Rh-імунізації щонайменше у 998 Rh-негативних матерів із 1000.

Фармакокінетичне дослідження Резонативу.

Основні фармакокінетичні параметри та обмін Резонативу вивчали у 15 Rh-негативних вагітних жінок, яким Резонатив вводили внутрішньом'язово на 28-му тижні вагітності. У 8 жінок доза становила 125 мкг, у 7 жінок – 250 мкг. Крім того, 3 невагітні Rh-негативні жінки отримували менші дози.

Біологічний період напіввиведення анти-D IgG після внутрішньом'язової ін'єкції Резонативу в дозі 125 мкг у цих жінок збігався із таким періодом, який описується у літературних даних. (див. розділ «Фармакокінетика»).

Фармакокінетика

Анти-резусный (anti-D) иммуноглобулин человека для внутримышечного введения медленно абсорбируется в кровотоке реципиента и достигает максимума через 2 - 3 дня.

Период полувыведения из кровообращения у лиц с нормальным уровнем IgG составляет 3-4 недели. Период полувыведения может отличаться у разных пациентов.

IgG и IgG комплексы разрушаются в клетках ретикулоэндотелиальной системы.

Показания

Профилактика резус-иммунизации (Rh (D)) у женщин детородного возраста с отрицательным резусом

- Антенатальная профилактика.
- Плановая антенатальная профилактика.
- Антенатальная профилактика после осложнений предыдущей беременности, включая выкидыш / угрозу выкидыша, внематочной беременности или хорионаденому, внутриутробную смерть плода, трансплацентарным кровотечение вследствие дородовой кровотечения,

амниоцентез, биопсию хориона или акушерские манипуляционные процедуры, например, внешний акушерский поворот, инвазивные вмешательства, кордоцентез, тупая травма живота или терапевтическое вмешательство у плода.

- Постнатальная профилактика.
- Рождение Rh (D)-положительной (D, Дслабкой, Днеповной) ребенка.

Лечение женщин детородного возраста с отрицательным резусом Rh (D) после переливания несовместимой резус-положительной крови или других препаратов, содержащих эритроциты, например, тромбоконцентрат / тромбоцитарная масса.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активным компонентам препарата или к любому другому вспомогательному веществу.
- Повышенная чувствительность к человеческому иммуноглобулину, особенно у пациентов с антителами к IgA.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Живые ослабленные вирусные вакцины.

Активную иммунизацию живыми вирусными вакцинами (например, корь, эпидемический паротит или краснуха) следует отложить на 3 месяца от последнего введения анти-D иммуноглобулина, поскольку эффективность живой вирусной вакцины может снизиться.

Если анти-D иммуноглобулин необходимо ввести в течение 2-4 недель после вакцинации живыми вирусными вакцинами, эффективность вирусной вакцины может снизиться.

Взаимосвязь с серологическими анализами.

После инъекции иммуноглобулина, временное повышение уровня различных антител, которые были пассивно перенесены в кровь пациента, может привести к ошибочным положительным результатам серологических тестов.

Пассивная передача антител к эритроцитарным антигенам, например, А, В, D, может негативно влиять на некоторые серологические тесты на эритроцитарные антитела, например, антиглобулиновая тест (проба Кумбса), особенно в Rh (D)-положительных новорожденных, матерям которых была проведена антенатальная профилактика.

Особенности применения

Перед применением препарат следует довести до комнатной температуры или температуры тела.

Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующая от бесцветного до слабо-желтого или светло-коричневого цвета.

Не применять раствор, если он имеет значительную мутность или имеет значительный осадок.

Неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными положениями.

Препарат Резонатив не вводить внутривенно (риск шока). Препарат следует вводить внутримышечно и перед введением осторожно оттянуть поршень шприца, чтобы убедиться, что игла не попала в кровеносный сосуд.

При постнатальном применении Резонатив предназначен для ввода матери. Не следует назначать препарат новорожденному.

Препарат не предназначен для ввода Rh (D)-положительным лицам, а также лицам, ранее иммунизированным Rh (D) антигеном.

После введения препарата за пациентом следует наблюдать не менее 20 минут и в течение 1 часа после случайного введения.

Исключительно анти-D иммуноглобулин человека может вызвать снижение кровяного давления с анафилактической реакцией, даже у пациентов, которые ранее были толерантными при предыдущем лечении иммуноглобулином человека.

В случае возникновения симптомов аллергических реакций, введение следует немедленно прекратить.

Гиперчувствительность

Настоящие реакции гиперчувствительности является редким явлением, но аллергические реакции на анти-D иммуноглобулин могут возникать. Пациентов следует проинформировать о ранних признаках реакций гиперчувствительности, такие как крапивница, генерализованная крапивница, стеснение в груди, удушье, гипотензия и анафилактический шок. Лечение зависит от природы и тяжести побочных реакций. В случае шока следует применять современные медицинские приемы лечения шока.

Резонатив содержит небольшое количество IgA. Несмотря на то, что анти-D иммуноглобулин успешно применялся для лечения отдельных лиц с дефицитом IgA, пациенты с дефицитом IgA имеют вероятность развития антител к IgA и могут иметь анафилактические реакции после введения лекарственных средств, содержащих IgA, изготовленных из плазмы крови плазмы крови, врач должен взвесить его пользу по сравнению с риском возможных реакций гиперчувствительности.

Редко анти D иммуноглобулин человека может вызвать снижение артериального давления с анафилактической реакцией даже у пациентов, прошедших предварительное лечение иммуноглобулином человека.

Подозрение на аллергические или анафилактичноподобные реакции требует немедленного прекращения введения инъекции. В случае шока, следует провести стандартное медицинское лечение.

Гемолитические реакции

Пациенты, перенесшие трансфузию несовместимой крови и получили большую дозу анти-D иммуноглобулина, подлежат постоянному и непрерывному наблюдению за клиническими и биологическими параметрами из-за риска гемолитических реакций.

Тромбоэмболия

Артериальные и венозные тромбоэмболические осложнения, такие как инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен и эмболия легких связанные с использованием иммуноглобулинов. Несмотря на то, что тромбоэмболические осложнения не наблюдались при применении препарата Резонатив, пациенты должны иметь достаточное содержание жидкости в организме (должным образом гидратированные) перед использованием иммуноглобулинов. Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с предварительно существующими факторами риска тромботических явлений (таких как гипертензия, сахарный диабет и наличие в анамнезе заболеваний или тромботических осложнений, пациенты с приобретенными или наследственными тромбофилическими нарушениями, пациенты с длительными периодами неподвижности, пациенты с тяжелой гиповолемией, пациенты, которые имеют заболевания, увеличивают вязкость крови), особенно когда назначаются более высокие дозы препарата Резонатив.

Пациентов следует информировать о ранних симптомах тромбоэмболических осложнений, такие как затрудненное дыхание (одышка), боль и отек конечности, очаговые неврологические симптомы и боль в груди; при возникновении таких

симптомов им следует немедленно обратиться за консультацией к врачу.

Влияние на серологическое исследование

После введения иммуноглобулина, транзиторное увеличение разнообразных пассивно поступающих в кровь пациента антител может привести в результате к получению ошибочно положительных результатов при серологическом исследовании.

Пассивное поступление антител к эритроцитарным антигенам, например, А, В, D, может влиять на некоторые серологические исследования антиэритроцитарных антител, например, прямой антиглобулиновой тест (ПАО, прямая проба Кумбса), особенно у резус-положительных младенцев, чьи матери получали антенатальную профилактику.

Пациенты с избыточным весом / ожирением

Пациентам с избыточным весом / ожирением рекомендуется введение антирезусного препарата из-за возможной недостаточной эффективности введения препарата.

Стандартными мерами по профилактике инфекций, возникающих в результате применения лекарственных средств, изготовленных из крови или плазмы крови человека, является отбор доноров, исследования отдельных сборов крови и пулов плазмы крови на наличие специфических маркеров

инфекции, а также внедрение эффективных технологических процессов для инактивации или удаления вирусов. Несмотря на это, в случае применения лекарственных средств, изготовленных из крови или плазмы крови человека нельзя полностью исключить возможность передачи инфекционных агентов. Это также касается и неизвестных или обнаруженных вирусов и других патогенов.

Мероприятия, которые используются, считаются эффективными против таких оболочечных вирусов как ВИЧ, вирусы гепатита В и С, а также против безоболочного вируса гепатита А.

Против некоторых безоболочных вирусов, таких как парвовирус В19, применяемые меры должны ограничить действие.

Существует обнадеживающий клинический опыт об отсутствии передачи вируса гепатита А или парвовируса В19 с иммуноглобулинами, а также предположение, что наличие антител является важным фактором антивирусной защиты.

Настоятельно рекомендуется каждый раз, когда пациенту вводят Резонатив, записывать название и номер партии препарата.

Важная информация о некоторых ингредиентах препарата Резонатив

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 1 мл (625 МЕ), то есть другими словами, он является «безнатриевый».

В случае шока, должно быть проведено стандартное медицинское лечение.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Препарат Резонатив не оказывает влияния на способность управлять транспортным средством и использовать различные механизмы.

Применение в период беременности или кормления грудью

Резонатив предназначен для применения во время беременности.

Фертильность.

Никаких исследований влияния Резонатив на фертильность животных не проводилось. Несмотря на это, на основании клинического опыта применения антирезусного иммуноглобулина человека, предполагается, что он не влияет на фертильность.

Кормление грудью.

Резонатив можно использовать во время кормления грудью.

Иммуноглобулины выделяются из материнского молока. Ни о каких исследования побочных реакций у детей, родившихся в более 450 женщин, получавших стандартные дозы Резонатив в послеродовой период, сообщено не было.

Способность к оплодотворению

Никаких исследований репродуктивной токсичности у животных с препаратом Резонатив не проводилось. Клинический опыт применения анти-резусного иммуноглобулина свидетельствует о том, что при его введении не предвидится вредного влияния на способность к оплодотворению.

Способ применения и дозы

Резонатив следует вводить внутримышечно.

Если требуется введение больших общих доз (> 5 мл для взрослых), рекомендуется разделить их на меньшие дозы и вводить в разные места.

В случаях геморрагических расстройств, когда внутримышечные инъекции противопоказаны, Резонатив можно вводить подкожно, если нет препаратов для внутривенного введения. После введения препарата на место инъекции следует осторожно наложить мягкую сжимающую повязку.

Дозу анти-D иммуноглобулина следует определять по уровню влияния Rh (D)-положительных эритроцитов, и учитывая, что для нейтрализации 0,5 мл Rh (D)-положительной эритроцитарной массы или 1 мл Rh (D)-положительной крови примерно 10 мкг (50 Международных Единиц, МО) анти-D иммуноглобулина.

На основании результатов клинических исследований Резонативу, рекомендуется следующее дозировки.

Профилактика Rh (D) иммунизации в Rh (D)-негативных женщин.

Аntenатальная профилактика:

в соответствии с общими рекомендациями, сейчас назначаются дозы 50-330 мкг или 250-1650 МЕ (или 0,4-2,64 мл).

Плановая антенатальная профилактика:

назначается однократно (например, 250 мкг или 1250 МЕ (или 2 мл) в 28-30 недель беременности или две дозы на 28-й и 34-й неделе беременности.

Аntenатальная профилактика после осложнений предыдущей беременности:

разовую дозу (например, 125 мкг или 625 МЕ (или 1 мл) до 12-й недели беременности; и 250 мкг или 1250 МЕ (или 2 мл) после 12-й недели беременности) следует вводить как можно быстрее в течение 72 часов и, в при необходимости, повторить ввод с 6-12 недельными интервалами в течение беременности.

После амниоцентеза и биопсии хориона следует вводить разовую дозу (например, 250 мкг или 1250 МЕ (или 2 мл).

Постнатальная профилактика: согласно общим рекомендациям, сейчас назначаются дозы 100-300 мкг или 500-1500 МЕ (или 0,8-2,4 мл). Если назначается меньшая доза (100 мкг или 500 МЕ), следует определять количество эмбриональной материнской кровотоечения.

Стандартная доза 1250 МЕ (250 мкг или 2 мл).

При постнатальном применении препарат следует назначать матери как можно скорее, в течение 72 часов после рождения Rh-положительной (D, Dслабкой, Днеповной) ребенка. Даже если прошло 72 часа, препарат все равно следует вводить как можно раньше.

Препарат следует вводить постанальный даже в случае проведения антенатальной профилактики, а также и тогда, когда в сыворотке матери присутствуют остатки активности антенатальной профилактики.

Если подозревают сильную фетоплацентарную кровотечение (> 4 мл (0,7% - 0,8% женщин), например, в случае анемии плода / новорожденного или внутриутробной смерти плода, ее тяжесть следует определить соответствующим методом, например, тест кислотной элюции Кляйнхауера-Бетке (Kleihauer-Betke) для определения гемоглобина плода (HbF) или проточной цитометрии для специфического определения Rh D-положительных клеток. Соответственно следует вводить дополнительные дозы анти-D иммуноглобулина (10 мкг или 50 МЕ на 0,5 мл эритроцитов плода).

Трансфузия несовместимая (RBCs)

Рекомендуемая доза составляет 20 мкг (100 МЕ) анти-D иммуноглобулина на 2 мл перелитой Rh (D)-положительной крови или 1 мл концентрата эритроцитов.

Рекомендуется консультация по специалистом по гемотрансфузиологии для того, чтобы оценить целесообразность процедуры обменного переливания эритроцитов для уменьшения нагрузки резус-положительных эритроцитов в кровотоке и определения дозы анти-D иммуноглобулина, необходимой для подавления иммунизации. Каждые 48 часов следует делать дополнительные тесты для определения Rh D-положительных эритроцитов и поддерживать введение анти-D иммуноглобулина, пока все Rh D-положительные эритроциты не будут исключены из кровообращения. В любом случае, за возможного риска гемолиза, предлагается не превышать максимальную дозу, которая составляет 3000 мкг (15000 МЕ). Рекомендуется использование альтернативного внутривенного препарата, поскольку он немедленно достигнет должного уровня в плазме крови. Если нет внутривенного препарата, следует вводить очень большой объем внутримышечно в течение нескольких дней.

Дети

Безопасность и эффективность препарата при применении у детей не определялась.

Пациенты с избыточным весом

Для пациентов с избыточным весом, следует рассмотреть использование внутривенного анти-D иммуноглобулина.

Передозировка

Данные о передозировке отсутствуют. Пациенты, перенесшие трансфузию несовместимой крови и получили большую дозу анти-D иммуноглобулина, подлежат постоянному и непрерывному наблюдению за клиническими и биологическими параметрами из-за риска гемолитических реакций.

В других Rh (D)-негативных лиц передозировки не влечет к более частым и тяжелым побочным эффектам, чем применение обычных доз.

Побочные реакции

Краткое описание профиля безопасности

Иногда могут возникать побочные реакции как озноб, головная боль, головокружение, лихорадка, аллергические реакции, тошнота, артралгия (боль в суставах), низкое кровяное давление и умеренная боль в нижней части спины.

Редко иммуноглобулины человека могут вызвать внезапное снижение артериального давления и, в отдельных случаях, анафилактический шок, даже если пациент не продемонстрировал повышенную чувствительность при предыдущем их введении.

Местные реакции в месте введения препарата: отек, мучительное чувство, покраснение, уплотнение (затвердевание), ощущение тепла, зуд, гематома, локальная боль, болезненность и сыпь, некоторые из этих реакций можно предупредить (избежать), разделив большие дозы на дозы для ввода в несколько мест.

Для получения информации о безопасности о передаче инфекций см. раздел Особенности применения.

Не было получено надежных данных о частоте побочных реакций с клинических испытаний. Сообщалось о таких побочных реакциях:

Таблица, представленная ниже, соответствует классификации системы органов (SOC и преимущественные сроки) Медицинского словаря нормативно-правовой деятельности / MedDRA.

Частота оценивалась в соответствии со следующими условными обозначениями: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); редкие (от $\geq 1 / 1,000$ до $<1/100$);

жидкие (от $\geq 1 / 10,000$ до $<1 / 1,000$) очень редко ($<1 / 10,000$) неизвестные (невозможно оценить, исходя из существующих данных).

Класс системы органов по MedDRA	Побочная реакция	Час
Со стороны крови и лимфатической системы	Гемолитическая реакция	неиз
Со стороны иммунной системы	Анафилактический шок, анафилактические / анафилактоидные реакции, повышенная чувствительность	неиз
Со стороны нервной системы	Головная боль	неиз
Со стороны сердца	Тахикардия	неиз
Со стороны сосудов	тромболитические события гипотензия	неиз
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	хрип	неиз
Со стороны желудочно-кишечного тракта	рвота, тошнота	неиз

Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Аллергический дерматит, Кожная реакция, эритема, кожный зуд, зуд, крапивница	неиз
Со стороны опорно-костной и соединительной ткани	Артралгия (боль в суставах)	неиз
Общие нарушения и состояния в месте введения	лихорадка, дискомфорт в грудной клетке, недомогание (плохое самочувствие) озноб, В месте введения отек, боль, эритема (покраснение), отверждения (уплотнения), ощущение тепла, кожный зуд, сыпь, зуд	неиз

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного препарата важны. Это позволяет осуществлять непрерывный / постоянный мониторинг баланса пользы и риска лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях.

Срок годности

2,5 года.

Открытую ампулу использовать немедленно.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8 ° С (в холодильнике).

Хранить ампулы в оригинальной упаковке для защиты от света. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 1 ампуле в пластиковой блистерной упаковке, по 1 пластиковой блистерной упаковке в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Октафарма АБ, Швеция/Octapharma AB, Sweden.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Ларс Форсселлс гата 23, Стокгольм, 11275, Швеция/ Lars Forssells gata 23, Stockholm, 11275, Sweden.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).