

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 иммуноглобулин содержит специфические антитела (IgG) к D резус (Rh) - антиген эритроцитов человека.

В период беременности и особенно родов эритроциты плода могут попасть в кровь матери. Если женщина является Rh (D)-негативных, а плод Rh (D)-положительным, женщина может иммунизироваться антигеном Rh (D) и производить анти-Rh (D) антитела, которые проходят трансплацентарно и могут вызвать гемолитическую болезнь новорожденного. Пассивная иммунизация анти-D иммуноглобулином предотвращает Rh (D) иммунизации в более чем 99% случаев при условии, что была введена достаточная доза анти-D иммуноглобулина вскоре после воздействия Rh (D)-положительных эритроцитов плода.

Механизм подавления иммунизации Rh (D)-положительных эритроцитов анти-D иммуноглобулином неизвестен. Такое подавление может быть связано с клиренсом эритроцитов из кровообращения до того, как они достигнут иммунокомпетентных мест или, возможно, вследствие сложных механизмов, приобретенных в распознавания чужеродного антигена и презентации антигена соответствующими клетками в соответствующих местах при наличии или отсутствии антитела.

Исследование послеродовой профилактики (исследование 1-6) и антенатальной (исследование 7) профилактики у пациентов.

Клинические испытания Резонатив были начаты с целью оценки эффективности и безопасности препарата.

В нижеследующей таблице предоставлен обзор важнейших данных по эффективности:

Номер исследования	Показания, количество лиц	Резус (Rh) статус матери / ребенка	Наличие анти-D антител	Период наблюд
1	ПРП, n=1937	отрицательный/ положительный	0,4%	6 месяцев

2	ПРП, n=2117 ПРП, n=723	отрицательный/ положительный следующая Rh положительный ребенок	0,1% 0,7%	4-6 месяцев во время следу беременности 1
3	ПРП, n=917	отрицательный/ положительный	0,3%	6 месяцев
4	ПРП, n=665	отрицательный/ положительный	0,2%	6 месяцев
5	ПРП, n=608 ВУП*, n=103	отрицательный/ положительный	0,3% 0%	6-8 месяцев 8 месяцев
6	ПРП, n=475	отрицательный/ положительный	0%	н.п.
7	ВУП*& ПРП, n=529	отрицательный/ положительный	0,4%	8 месяцев

ПРП - послеродовая профилактика; ВУП - внутриутробная профилактика; н.п. - не сообщалось.

* 6-8 недель до предполагаемой даты родов.

По данным этих исследований можно сделать вывод, что лечение Резонативом обеспечивает надежную анти-D профилактику.

Исследование трансфузии резус-несовместимых компонентов крови.

В исследовании № 8 изучалась эффективность Резонативу в 21 Rh-отрицательной добровольца, которым вводили Rh-положительные, АВ0-совместимые эритроциты плода в количествах, соответствующих 10 мл (1 случай), 25 мл (10 случаев) и 50 мл (10 случаев) пуповинной крови. Через 2-3 суток внутримышечно ввели 260 мкг Резонативу. Через 6 месяцев (в одном случае 9 месяцев) после начала эксперимента не было обнаружено никаких серологических признаков Rh-иммунизации в никого. В период от 6 месяцев до 2,5 лет 8 человек из группы 25 мл и все 10 человек из группы 50 мл получили 5 мл Rh-положительной, АВ0-совместимой пуповинной крови. Через 2-3 дня было введено в соответствии 260 и 333 мкг Резонативу. Через 6 месяцев (в одном случае через 8 месяцев) не было обнаружено никаких Rh-антител в никого.

Результаты этого исследования показывают, что Rh-профилактика достигается при применении анти-D иммуноглобулина в дозе 10 мкг на 1 мл крови плода. Был сделан вывод, что, поскольку из фетоплацентарную кровотечение в конце беременности Rh-иммунизация опасна, Резонатив в дозе 260 мкг предотвращает серологически определенной Rh-иммунизации минимум в 998 Rh-отрицательных матерей с 1000.

Фармакокинетические исследования Резонатива

Основные фармакокинетические параметры и обмен Резонатива изучали в 15 Rh-отрицательных беременных женщин, которым Резонатив вводили внутримышечно на 28-й неделе беременности. В 8 женщин доза составляла 125 мкг, у 7 женщин - 250 мкг. Кроме того, 3 небеременных Rh-отрицательные женщины получали меньшие дозы.

Период полувыведения анти-D IgG после инъекции Резонатива в дозе 125 мкг у этих женщин совпадал с таким периодом, который описывается в литературных данных. (См. Раздел «Фармакокинетика»).

Фармакокинетика

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, Дслабкои, 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, антиглобулиновый тест (проба Кумбса), особенно в Rh (D)-положительных новорожденных, матерям которых была проведена антенатальная профилактика.

Особенности применения

Перед застосуванням препарат слід довести до кімнатної температури або температури тіла.

Розчин повинен бути прозорим або злегка опалесцюючим від безбарвного до слабко-жовтого або світло-коричневого кольору.

Не застосовувати розчин, якщо він має значну каламутність або має значний осад.

Невикористаний препарат або відходи слід утилізувати згідно з місцевими положеннями.

Препарат Резонатив не вводити внутрішньовенно (ризик шоку). Препарат слід вводити внутрішньом'язово та перед введенням обережно відтягнути поршень шприца, аби переконатися, що голка не потрапила у кровоносну судину.

При постнатальному застосуванні Резонатив призначений для введення матері. Не слід призначати препарат новонародженому.

Препарат не призначений для введення Rh(D)-позитивним особам, а також особам, раніше імунізованим Rh(D) антигеном.

Після введення препарату за пацієнтом слід спостерігати щонайменше 20 хвилин та протягом 1 години після випадкового внутрішньовенного введення.

Винятково анти-D імуноглобулін людини може спричинити зниження кров'яного тиску з анафілактичною реакцією, навіть у пацієнтів, які раніше були толерантними при попередньому лікуванні імуноглобуліном людини.

У разі виникнення симптомів алергічної або анафілактичної реакції, введення слід негайно припинити.

Гіперчутливість

Справжні реакції гіперчутливості є рідкісним явищем, але алергійні реакції на анти-D імуноглобулін можуть виникати. Пацієнтів слід поінформувати про ранні ознаки реакцій гіперчутливості, такі як кропив'янка, генералізована кропив'янка, стиснення у грудях, ядуха, гіпотензія та анафілаксія. Лікування залежить від природи і тяжкості побічної реакції. У випадку шоку слід застосовувати сучасні медичні прийоми лікування шоку.

Резонатив містить невелику кількість IgA. Незважаючи на те, що анти-D імуноглобулін успішно застосовувався для лікування окремих осіб із дефіцитом IgA, пацієнти з дефіцитом IgA мають вірогідність розвитку антитіл до IgA і можуть мати анафілактичні реакції після введення лікарських засобів, що містять IgA, виготовлених із плазми крові плазми крові, лікар повинен зважити його користь порівняно з ризиком ймовірних реакцій гіперчутливості.

Рідко анти-D імуноглобулін людини може викликати зниження артеріального тиску з анафілактичною реакцією навіть у пацієнтів, які пройшли попереднє лікування імуноглобуліном людини.

Підозра на алергічні або анафілактичноподібні реакції вимагає негайного припинення введення ін'єкції. У разі шоку, слід провести стандартне медичне лікування.

Гемолітичні реакції

Пацієнти, які перенесли трансфузію несумісної крові та одержали велику дозу анти-D імуноглобуліну, підлягають постійному та безперервному спостереженню за клінічними та біологічними параметрами через ризик гемолітичних реакцій.

Тромбоемболія

Артеріальні та венозні тромбоемболічні ускладнення, такі як інфаркт міокарда, інсульт, тромбоз глибоких вен і емболія легенів пов'язані з використанням імуноглобулінів. Незважаючи на те, що тромбоемболічні ускладнення не спостерігалися при застосуванні препарату Резонатив, пацієнти повинні мати достатній вміст рідини в організмі (належним чином гідратовані) перед використанням імуноглобулінів. Необхідно дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів із попередньо існуючими факторами ризику тромботичних явищ (таких як гіпертензія, цукровий діабет і наявність в анамнезі судинних захворювань або тромботичних ускладнень, пацієнти з придбаними або успадкованими тромбофілічними порушеннями, пацієнти з тривалими періодами нерухомості, пацієнти з тяжкою гіповолемією, пацієнти, які мають захворювання, що збільшують в'язкість крові), особливо коли призначаються більш високі дози

препарату Резонатив.

Пацієнтів необхідно інформувати про ранні симптоми тромбоемболічних ускладнень, такі як утруднене дихання (задишка), біль і набряк кінцівки, осередкові неврологічні симптоми та біль у грудях; при виникненні таких симптомів їм слід негайно звернутися за консультацією до лікаря.

Вплив на серологічне дослідження

Після введення імуноглобуліну, транзиторне збільшення різноманітних пасивно поступаючих в кров пацієнта антитіл може призвести в результаті до отримання помилково позитивних результатів при серологічному дослідженні.

Пасивне надходження антитіл до еритроцитарних антигенів, наприклад, А, В, D, може впливати на деякі серологічні дослідження антиеритроцитарних антитіл, наприклад, прямий антиглобуліновий тест (ПАТ, пряма проба Кумбса), особливо у резус-позитивних немовлят, чиї матері отримували антенатальну профілактику.

Пацієнти з надмірною вагою/ожирінням

Пацієнтам із надмірною вагою/ожирінням рекомендується внутрішньовенне введення анти-резусного препарату через можливу недостатню ефективність внутрішньом'язового введення препарату.

Стандартними заходами з профілактики інфекцій, що виникають внаслідок застосування лікарських засобів, виготовлених із крові або плазми крові людини, є відбір донорів, дослідження окремих зборів крові та пулів плазми крові на наявність специфічних маркерів інфекції, а також впровадження ефективних технологічних процесів для інактивації або видалення вірусів. Незважаючи на це, у разі застосування лікарських засобів, виготовлених з крові або плазми крові людини не можна повністю виключити можливість передачі інфекційних агентів. Це також стосується і невідомих або виявлених вірусів та інших патогенів.

Заходи, які використовуються, вважаються ефективними проти таких оболонкових вірусів як ВІЛ, віруси гепатиту В та С, а також проти безоболонкового вірусу гепатиту А.

Проти деяких безоболонкових вірусів, таких як парвовірус В19, вживані заходи мають обмежену дію.

Існує обнадійливий клінічний досвід щодо відсутності передачі вірусу гепатиту А або парвовірусу В19 з імуноглобулінами, а також припущення, що наявність антитіл є важливим фактором антивірусного захисту.

Наполегливо рекомендується щоразу, коли пацієнту вводять Резонатив, записувати назву та номер партії препарату.

Важлива інформація про деякі інгредієнти препарату Резонатив

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на 1 мл (625 МО), тобто іншими словами, він є «безнатрієвий».

У випадку шоку, повинне бути проведене стандартне медичне лікування.

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 (затвердевания), 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 условных обозначений: 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	Частота
Со стороны крови и лимфатической системы	Гемолитическая реакция	неизвестна
Со стороны иммунной системы	Анафилактический шок, анафилактические / анафилктоидные реакции, повышенная чувствительность	неизвестна
Со стороны нервной системы	Головная боль	неизвестна
Со стороны сердца	Тахикардия	неизвестна

Со стороны сосудов	тромболитические события гипотензия	неизвестна
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	хрип	неизвестна
Со стороны желудочно-кишечного тракта	рвота, тошнота	неизвестна
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Аллергический дерматит, Кожная реакция, эритема, кожный зуд, зуд, крапивница	неизвестна

Со стороны опорно-костной и соединительной ткани	Артралгия (боль в суставах)	неизвестна
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	неизвестна

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](#).