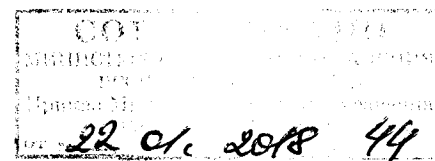


ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства
Резонатив® (Rhesonativ®)

Торговое название: Резонатив® (Rhesonativ®)

Лекарственная форма: Раствор для инъекций



Состав:

1 мл содержит:

Человеческий анти-D иммуноглобулин 625 МЕ (125 мкг)

Содержание протеина человека 165 мг, из них иммуноглобулина G, не менее 95%

Вспомогательные вещества: глицин – 20 мг, натрия хлорид и натрия ацетат, соответствующий натрию – 1,6 мг, полисорбат 80 - 30 мкг, вода для инъекций – до 1 мл.

Содержание иммуноглобулина A не превышает 0,05% от общего содержания белка.

Описание: Прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или бледно-желтого или светло-коричневого цвета раствор; во время хранения может образовываться легкое помутнение или малое количество твердых частиц.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фармакотерапевтическая группа: иммунные сыворотки и иммуноглобулины: анти-D (Rh) иммуноглобулин человека

Код АТС: J06B B01

Анти-D иммуноглобулин содержит специфические антитела (иммуноглобулин G) против D(Rh)-антигена эритроцитов человека.

Во время беременности, и особенно во время деторождения, эритроциты плода могут попасть в кровоток матери. Когда женщина Rh(D)-отрицательна, а плод Rh(D)-положителен, женщина может стать иммунизированной Rh(D)-антигеном и вырабатывать анти-Rh(D) антитела, которые проходят через плаценту и могут вызвать гемолитическую болезнь новорожденных.

Пассивная иммунизация анти-D иммуноглобулином предотвращает Rh(D) иммунизацию в более 99% случаев при условии, что достаточная доза анти-D иммуноглобулина введена достаточно быстро после попадания Rh(D) положительных эритроцитов плода. Механизм, которым анти-D иммуноглобулин подавляет иммунизацию Rh(D) положительными эритроцитами, не известен. Подавление может быть связано с очищением кровотока от эритроцитов до их попадания в иммунокомпетентные органы или это может быть из-за более сложных механизмов, включая распознавание чужеродных антигенов и представление антигена соответствующими клетками в соответствующих органах в присутствии или отсутствии антитела.

Исследования у пациентов с постродовой профилактикой (Исследование 1-6) и у пациентов с антенатальной профилактикой (Исследование 7)

Клинические исследования с Резонатив® были инициированы с целью оценки эффективности и безопасности препарата. Следующая таблица предоставляет обзор наиболее важных сведений с точки зрения эффективности:

Идент. номер исследования	Показание, количество субъектов	Rh статус матери / ребенка	Возникновение анти-D антител	Время для сбора дополнительной информации
1	PPP, n = 1,937	отрицательный /	0.4 %	6 месяцев

		положительный		
2	PPP, n = 2,117	отрицательный / положительный	0.1 %	4 - 6 месяцев;
	PPP, n = 723	последующий положительный ребенок	0.7 %	при следующей беременности или родах
3	PPP, n = 917	отрицательный / положительный	0.3 %	6 месяцев
4	PPP, n = 665	отрицательный / положительный	0.2 %	6 месяцев
5	PPP, n = 608	отрицательный / положительный	0.3 %	6 - 8 месяцев
	ANP*, n = 103		0 %	8 месяцев
6	PPP, n = 475	отрицательный / положительный	0 %	не указано
7	ANP* и PPP, N = 529	отрицательный / положительный	0.4 %	8 месяцев

PPP: постродовая профилактика; ANP: антенатальная профилактика

*6 - 8 недель до ожидаемой даты родов

На основании этих исследований можно сделать достоверный вывод о том, что лечение препаратом Резонатив® обеспечивает эффективную анти-D профилактику.

Исследование при переливании Rh-несовместимых компонентов крови

Исследование 8 оценивало эффективность Резонатив® у 21 Rh-отрицательного добровольца, которым были введены Rh-положительные, АВ0-совместимые фетальные эритроциты в количествах, соответствующих 10 мл пуповинной крови (1 случай), 25 мл (10 случаев) и 50 мл (10 случаев). Через 2 – 3 дня было введено 260 мкг Резонатив® внутримышечно. Спустя шесть месяцев (в 1 случае 9 месяцев) после начала эксперимента не было обнаружено серологических доказательств Rh-иммунизации ни у одного испытуемого. Спустя от 8 месяцев до 2.5 лет 8 субъектов из 25 мл группы и все 10 субъектов из 50 мл группы получили 5 мл Rh-положительной, АВ0-совместимой пуповинной крови. Через 2 – 3 дня было введено соответственно 260 и 333 мкг Резонатив®. Спустя последующие 6 месяцев (в 1 случае спустя 8 месяцев) ни у одного субъекта не были обнаружены Rh-антитела.

Основываясь на этих экспериментальных сведениях, был сделан вывод о том, что Rh-профилактика обеспечивается 10 мкг анти-D иммуноглобулина на мл фетальной крови. Был сделан вывод, что ввиду возможности Rh-иммунизации по причине фетоматеринского кровотечения на поздних сроках беременности, доза в 260 мкг Резонатив® предотвращает серологически выявляемую Rh-иммунизацию у по меньшей мере 998 Rh-отрицательных матерей из тысячи.

Фармакокинетическое исследование с Резонатив®

Базовые фармакокинетика и метаболизм Резонатив® были изучены у пятнадцати Rh-отрицательных беременных женщин, которые получали Резонатив® внутримышечно на 28 неделе беременности. Дозы составляли 125 мкг у 8 и 250 мкг у 7 женщин. Дополнительно три небеременные Rh-отрицательные женщины получили меньшую дозу.

Биологический срок полувыведения анти-D иммуноглобулина G после внутримышечной инъекции 125 мкг у этих женщин соответствовал с ожидаемыми данными из литературных источников (пожалуйста, смотрите раздел «Фармакокинетические свойства»).

Фармакокинетические свойства

Измеримые уровни антител достигаются приблизительно через 20 минут после

внутримышечной инъекции. Пиковые уровни в сыворотке обычно достигаются через 2 или 3 дня после этого.

Время полувыведения из кровеносного русла пациентов с нормальными уровнями иммуноглобулина G составляет от 3 до 4 недель. Иммуноглобулин G и комплексы иммуноглобулина G распадаются в клетках ретикулоэндотелиальной системы.

Доклинические данные по безопасности

Доклинических данных по безопасности для анти-D иммуноглобулина не имеется.

Показания к применению

Предотвращение Rh(D)-иммунизации у Rh(D)-отрицательных женщин

- *Аntenатальная профилактика*
 - Плановая antenатальная профилактика
 - Antenатальная профилактика, сопровождающая осложнения беременности такие как
Выкидыш/угроза выкидыша, внематочная беременность или пузырный занос, внутриутробная смерть плода, трансплацентарная геморрагия, возникшая в результате дородовой геморрагии, амниоцентез, хориальная биопсия, акушерские манипуляции, например наружный акушерский поворот, инвазивные вмешательства, кордоцентез, тупая травма живота или внутриутробное терапевтическое вмешательство
- *Постнатальная профилактика*
 - Беременность/родоразрешение Rh(D) положительного (D, D^{слабый}, D^{неполный}) ребенка

Лечение Rh(D)-отрицательных пациентов после несовместимых переливаний Rh(D)-положительной крови или других продуктов, содержащих красные кровяные клетки, например тромбоцитный концентрат

Дозировка и способ введения

Доза анти-D иммуноглобулина определяется согласно уровню экспозиции Rh(D) положительных эритроцитов и основывается на том факте, что 0,5 мл Rh(D) положительных эритроцитов или 1 мл Rh(D) положительной крови нейтрализуется приблизительно 10 микрограммами (50 ME) анти-D иммуноглобулина.

Следующие дозировки рекомендуются, основываясь на клинических исследованиях, проведенных с Резонатив®.

Предотвращение Rh(D)-иммунизации у Rh(D)-отрицательных женщин

- **Аntenатальная профилактика:** согласно общих рекомендаций дозировки для введения варьируют от 50 – 330 микрограмм или 250 – 1650 ME. Пожалуйста, смотрите детали исследований в разделе «Фармакологические свойства».
- Плановая antenатальная профилактика:
Однократное введение (например, 250 мкг или 1250 ME) на 28-30 неделе беременности или двухкратное введение на 28 и 34 неделях беременности соответственно.
- Antenатальная профилактика, сопровождающая осложнения беременности:
Однократное введение (например, 125 мкг или 625 ME до 12 недели беременности) (например, 250 мкг или 1250 ME после 12 недели беременности) как можно быстрее и в течении 72 часов. При необходимости повторять каждые 6-12 недель на всем протяжении беременности.
После амниоцентеза и хориальной биопсии лекарственное средство вводится однократно (например, 250 мкг или 1250 ME).
- **Постнатальная профилактика:** согласно общих рекомендаций дозировки для введения варьируют от 100 – 300 микрограмм или 500 – 1500 ME. Пожалуйста,

смотрите детали исследований в разделе «Фармакологические свойства». Если вводится меньшая доза (100 мкг или 500 ME), то следует провести определение количества эритроцитов плода, попавших в кровоток матери.

Стандартная доза: 1250 ME (250 мкг).

Для постнатальных целей лекарственное средство следует вводить как можно быстрее в течение 72 часов после родов Rh положительного (D, D^{слабый}, D^{неполный}) ребенка. Если прошло более 72 часов, от введения не следует отказываться, а ввести как можно скорее.

Постнатальная доза должна быть введена, даже если антенатальная профилактика была проведена и даже если остаточная активность от антенатальной профилактики может быть обнаружена в сыворотке крови матери.

Если имеются подозрения на обильное фето-материнское кровотечение (> 4 мл (0,7% - 0,8% женщин)), например в случае анемии плода/новорожденного или внутриматочной смерти плода, его степень необходимо определить подходящим методом, например, методом кислотного вымывания по Кляйхауэру-Бетке для обнаружения фетального гемоглобина или методом проточной цитометрии, которая ясно идентифицирует Rh (D) положительные клетки. Дополнительные дозы анти-D иммуноглобулина должны быть введены соответственно (10 микрограмм или 50 ME) на 0,5 мл эритроцитов плода).

Несовместимые переливания красных кровяных клеток

Рекомендуемая дозировка – 20 микрограмм (100 ME) анти-D иммуноглобулина на 2 мл перелитой Rh(D) положительной крови или на 1 мл концентрата эритроцитов. Соответствующая дозировка должна определяться при консультации врача-трансфузиолога. Каждые 48 часов следует проводить анализ на определение Rh (D) положительных эритроцитов и последующее введение анти-D должно осуществляться до полного выведения всех Rh (D) положительных эритроцитов. Максимальная доза в 3000 микрограмм (15000 ME) достаточна в случае объемных несовместимых переливаний несмотря на то, что объем перелитых Rh(D) положительных эритроцитов мог быть больше 300 мл.

Использование альтернативного внутривенного продукта рекомендуется, поскольку это позволит достичь адекватного уровня в плазме немедленно. Если продукт для внутривенного введения не доступен, большие дозы следует вводить внутримышечно в течение нескольких дней.

Применение у детей

Безопасность и эффективность препарата у детей еще не установлена.

Способ введения

Резонатив® следует вводить внутримышечно.

Если требуется введение больших общих доз (> 2 мл для детей или > 5 мл для взрослых), то рекомендуется разделить дозу на части и вводить их в разные места.

Перед использованием продукт должен быть доведен до комнатной температуры или температуры тела.

В случаях геморрагических нарушений, когда внутримышечные инъекции противопоказаны, Резонатив® может вводиться подкожно в случае отсутствия внутривенного препарата. После инъекции место укола нужно аккуратно помассировать и положить компресс.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ.

Меры предосторожности

Не вводить это лекарственное средство внутривенно (риск возникновения шока).

Инъекции должны производиться внутримышечно, и в качестве меры предосторожности следует перед введением лекарственного средства немного оттянуть поршень шприца назад, чтобы убедиться, что игла не попала в кровеносный сосуд.

При послеродовом применении, Резонатив® предназначен для введения матери. Его не следует вводить новорожденному ребенку.

Это лекарственное средство не предназначено для Rh (D)-положительных пациентов и для лиц, уже иммунизированных к Rh (D) антигену.

За пациентами следует наблюдать в течение, по меньшей мере, 20 минут после введения препарата, и в течение, как минимум, 1 часа после случайного внутривенного введения. Если появляются симптомы реакции аллергического или анафилактического типа, необходимо немедленно прекратить введение лекарственного средства.

Редко человеческий анти-D иммуноглобулин может вызвать падение артериального давления с анафилактической реакцией, даже у пациентов, которые переносили предшествующее лечение иммуноглобулином человека.

В случае подозрений на реакции аллергического или анафилактического типа следует немедленно прекратить инъекцию. В случае возникновения шока должна быть проведена стандартная противошоковая терапия.

Случаи артериальных и венозных тромбоэмболических явлений, включая инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен и легочный эмболизм, были ассоциированы с использованием иммуноглобулинов. Тромбоэмболические осложнения не наблюдались для Резонатив®, что может быть связано с обычным использованием малых доз. Необходимо проявлять осторожность при использовании Резонатив®, особенно при назначении более высоких доз, у пациентов с уже существующими факторами риска для тромботических осложнений (пожилой возраст, гипертензия, сахарный диабет и сосудистая болезнь или тромботические эпизоды в анамнезе, у пациентов с приобретенными или врожденными тромбофилическими расстройствами, у пациентов с пролонгированными периодами иммобилизации, у пациентов с тяжелой гиповолемией, у пациентов с заболеваниями, увеличивающими вязкость крови).

Истинные реакции сверхчувствительности случаются редко, однако могут иметь место аллергические реакции на анти-D иммуноглобулин. Пациентов следует проинформировать о ранних признаках реакций сверхчувствительности, включая крапивницу, стеснение в груди, свистящее дыхание, гипотензию и анафилаксию. Лечение зависит от типа и тяжести реакции.

Резонатив® содержит небольшое количество иммуноглобулина А. Хотя анти-D иммуноглобулин с успехом использовался для лечения некоторых пациентов с дефицитом иммуноглобулина А, такие пациенты имеют предрасположенность к образованию антител к иммуноглобулину А, поэтому может возникнуть анафилактическая реакция после введения компонентов крови, содержащих иммуноглобулин А. Лечащий врач должен сопоставить пользу с возможным риском возникновения реакций сверхчувствительности.

Пациенты с несовместимой трансфузией, получающие очень большие дозы анти-D иммуноглобулина, должны находиться под клиническим наблюдением и их биологические параметры должны контролироваться ввиду риска гемолитической реакции.

В числе стандартных мер, направленных на предотвращение инфекций в результате использования лекарственных средств, приготовленных из крови или плазмы человека, можно назвать отбор доноров, скрининг индивидуальных донорских порций и объединенной плазмы на предмет наличия специфичных маркеров инфекции, а также включение в производственный процесс эффективных стадий для инактивации/удаления вирусов. Несмотря на это, когда вводятся лекарственные средства, приготовленные из крови или плазмы человека, возможность передачи инфекционных агентов не может быть полностью исключена. Это относится также и к неизвестным или новым вирусам и прочим патогенам.

Принимаемые меры считаются эффективными против оболочечных вирусов, таких как

ВИЧ, вирус гепатита В и вирус гепатита С, а также против безоболочечного вируса гепатита А. Принимаемые меры могут иметь ограниченное действие против безоболочечных вирусов, таких как парвовирус В19.

Имеется обнадеживающий клинический опыт в отношении отсутствия случаев передачи вирусов гепатита А или парвовируса В19 с иммуноглобулинами, а также есть предположение, что важный вклад в безопасность от вирусов вносит содержание антител. Настоятельно рекомендуется, чтобы каждый раз, когда пациенту вводится Резонатив®, производилась регистрация наименования и номера партии лекарственного средства, с тем чтобы сохранилась связь между пациентом и партией продукта.

Интерференция с серологическим тестированием

После инъекции иммуноглобулина, преходящее повышение содержания различных пассивно передаваемых антител в крови пациента может привести к ложно положительным результатам при серологическом тестировании.

Пассивный перенос антител к антигенам эритроцитов, например А, В, D, может влиять на результаты некоторых серологических тестов, например, антиглобулиновый тест (реакция Кумбса), особенно у Rh (D) положительных новорожденных, чьи матери получали антенатальную профилактику.

Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Резонатив® применяется при беременности.

Фертильность

Исследования фертильности с Резонатив® на животных не проводились. Тем не менее, клинический опыт применения человеческого анти-D иммуноглобулина указывает, что каких-либо неблагоприятных последствий для фертильности не ожидается.

Грудное вскармливание

Это лекарственное средство может использоваться во время грудного вскармливания.

Иммуноглобулины выделяются в грудное молоко. Ни в одном исследовании не были зарегистрированы связанные с лекарственным средством неблагоприятные явления у детей, рожденных у более 450 женщин, которые получали стандартные дозы Резонатив® в послеродовом периоде.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и пользоваться механизмами

Никакого влияния на способность управлять транспортными средствами и пользоваться механизмами не наблюдалось.

Побочное действие

В месте введения может возникнуть местная боль и болезненность, это можно предотвратить посредством разделения больших доз на несколько мест введения.

Нет надежных данных о частоте побочных эффектов из клинических испытаний. Были описаны следующие нежелательные эффекты:

Система органов	Нежелательный эффект
Нарушения со стороны крове- и лимфосистемы	Гемолитическая реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактический шок, анафилактическая/анафилактоидная реакция, гиперчувствительность
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль

Нарушения со стороны сердечной системы	Тахикардия
Нарушения со стороны сосудистой системы	Гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной, торакальной и медиастинальной системы	Одышка
Нарушения со стороны желудочно-кишечной системы	Тошнота, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожной основы	Кожная реакция, эритема, зуд, прурит, крапивница
Нарушения со стороны костно-мышечной системы	Артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Лихорадка, чувство дискомфорта в груди, недомогание, озноб, реакция в месте введения (например, опухание, боль, эритема, индурация, чувство теплоты, зуд, сыпь)

Сообщение подозреваемых нежелательных реакций

Сообщение подозреваемых нежелательных реакций важно после регистрации лекарственного средства. Оно позволяет вести непрерывный мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Просим профессионалов здравоохранения сообщать любые подозреваемые нежелательные реакции.

Передозировка

В отношении передозировки данных не имеется. За пациентами, которым было сделано переливание несовместимой крови и которые получили сверхдозу анти-D иммуноглобулина, следует вести наблюдение - клинически и путем контроля биологических параметров - из-за риска гемолитической реакции.

У других Rh (D)-отрицательных индивидуумов передозировка не должна приводить к более частым или более тяжелым нежелательным эффектам, чем нормальная доза.

Несовместимость

Ввиду отсутствия исследований совместимости, данное лекарственное средство не стоит смешивать с другими лекарственными средствами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Активная иммунизация живыми вирусными вакцинами (например, кори, свинки или краснухи) должна быть отложена до истечения 3 месяцев после последнего введения анти-D иммуноглобулина, поскольку эффективность живой вирусной вакцины может быть нарушена.

Если анти-D иммуноглобулин должен быть введен в пределах 2-4 недель после вакцинации живым вирусом, то это может оказать отрицательное влияние на эффективность такой вакцинации.

Особые предосторожности по утилизации и иному обращению

Лекарственное средство должно быть доведено до комнатной температуры перед использованием.

Цвет может варьировать от бесцветного до бледно-желтого и светло-коричневого. Не используйте мутные растворы или растворы, имеющие осадок.

Любое неиспользованное количество лекарственного средства или отходные материалы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

НД РБ
6903 - 2018

**Форма выпуска**

Ампулы (стекло тип I) по 1 мл раствора анти-D иммуноглобулина человека 625 МЕ/мл для внутримышечного введения в картонной коробке вместе с инструкцией по применению (упаковка №1) и ампулы (стекло тип I) по 2 мл раствора анти-D иммуноглобулина человека 625 МЕ/мл для внутримышечного введения в картонной коробке вместе с инструкцией по применению (упаковка №1 и №10).

Срок годности

30 месяцев.

Содержимое открытой ампулы должно быть использовано немедленно.

Условия хранения

Хранить в холодильнике (2° - 8°C). Не замораживать. Хранить ампулу в картонной коробке для защиты от света. В течение срока годности Резонатив® может храниться до одного месяца при комнатной температуре ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) без последующего помещения в холодильник в течение этого периода; препарат должен быть утилизирован в случае неиспользования по окончании срока хранения при комнатной температуре.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель

Октафарма АБ
SE-11275 Стокгольм
Швеция

Представительство АО "Octapharma AG" в Республике Беларусь

e-mail: belarusoffice@octapharma.com

тел.: +375 44 733 16 93