

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РЕЗОНАТИВ

Склад:

міжнародна непатентована назва: Human anti-D immunoglobulin;

діюча речовина: 1 мл розчину містить 625 МО (125 мкг) анти-D імуноглобуліну людини. (вміст білку людини 165 мг, з вмістом імуноглобуліну людини не менше 95 %);

допоміжні речовини: гліцин, натрію хлорид, натрію ацетат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий або злегка опалесцюючий розчин від безбарвного до слабо-жовтого або світло-коричневого кольору. Протягом зберігання може утворюватись незначна каламутність або невелика кількість механічних включень.

Фармакотерапевтична група.

Імунні сироватки та імуноглобуліни. Анти-D (Rh) імуноглобулін Код АТХ J06B B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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 пологів
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.

Приблизно через 20 хвилин після внутрішньом'язової ін'єкції препарату досягаються вимірні рівні антитіл. Пікові рівні в сироватці зазвичай досягаються через 2-3 доби.

Період напіввиведення з кровообігу у осіб з нормальним рівнем IgG становить 3-4 тижні. Період напіввиведення може відрізнятися у різних пацієнтів.

IgG та IgG комплекси руйнуються у клітинах ретикулоендотеліальної системи.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика Rh(D) імунізації у Rh(D)-негативних жінок.

- ☐ Антенатальна профілактика.
 - Планова антенатальна профілактика.
 - Антенатальна профілактика після ускладнень попередньої вагітності, включаючи викидень/загрозу викидня, позаматкову вагітність або хоріонаденому, внутрішньоутробну смерть плода, трансплацентарну кровотечу внаслідок дородової кровотечі, амніоцентез, біопсію хоріону або акушерські маніпуляційні процедури, наприклад, зовнішній акушерський поворот, інвазивні втручання, кордоцентез, тупа травма живота або терапевтичне втручання у плода.
- ☐ Постнатальна профілактика.
 - Народження Rh(D)-позитивної (D, D_{слабкої}, D_{неповної}) дитини.

Лікування Rh(D)-негативних осіб після трансфузії несумісної Rh(D)-позитивної крові або інших препаратів, які містять еритроцити, наприклад, концентрат тромбоцитів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активних компонентів препарату або до будь-якої іншої допоміжної речовини.

Підвищена чутливість до людського імуноглобуліну.

Особливі заходи безпеки.

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.

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, лікар повинен зважити його користь порівняно з ризиком ймовірних реакцій гіперчутливості.

Особи з дефіцитом IgA здатні виробляти антитіла до IgA та розвивати анафілактичні реакції після введення компонентів крові, які містять IgA.

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.

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 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.

Резонатив містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу (5 мл), тобто практично його не містить.

У випадку шоку, повинне бути проведене стандартне медичне лікування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Живі ослаблені вірусні вакцини.

Активну імунізацію живими вірусними вакцинами (наприклад, кір, епідемічний паротит або краснуха) слід відкласти на 3 місяці від останнього введення анти-D імуноглобуліну, оскільки ефективність живої вірусної вакцини може знизитися.

Якщо анти-D імуноглобулін необхідно ввести впродовж 2-4 тижнів після вакцинації живими вірусними вакцинами, ефективність вірусної вакцини може знизитися.

Взаємозв'язок з серологічними аналізами.

Після ін'єкції імуноглобуліну, тимчасове підвищення рівня різноманітних антитіл, які були пасивно перенесені в кров пацієнта, може привести до помилкових позитивних результатів серологічних тестів.

Пасивна передача антитіл до еритроцитарних антигенів, наприклад, А, В, D, може негативно впливати на деякі серологічні тести на еритроцитарні антитіла, наприклад, антиглобуліновий тест (проба Кумбса), особливо у Rh(D)-позитивних новонароджених, матерям яких була проведена антенатальна профілактика.

Особливості застосування.

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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Резонатив призначений для застосування під час вагітності.

Фертильність.

Жодних досліджень впливу Резонативу на фертильність тварин не проводилося. Незважаючи на це, на підставі клінічного досвіду застосування антирезусного імуноглобуліну людини, передбачається, що він не впливає на фертильність.

Годування груддю.

Резонатив можна використовувати під час годування груддю.

Імуноглобуліни виділяються з материнського молока. Про жодні дослідження побічних реакцій у дітей, які народилися у понад 450 жінок, що отримували стандартні дози Резонативу у післяпологовий період, повідомлено не було.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Впливу на здатність управляти автомобілем та працювати з іншими механізмами не спостерігалось

Спосіб застосування та дози.

Резонатив слід вводити внутрішньом'язово.

Якщо потрібно введення великих загальних доз (> 5 мл для дорослих), рекомендується розділити їх на менші дози та вводити в різні місця.

У випадках геморагічних розладів, коли внутрішньом'язові ін'єкції протипоказані, Резонатив можна вводити підшкірно, якщо немає препаратів для внутрішньовенного введення. Після введення препарату на місце ін'єкції слід обережно накласти м'яку стискуючу пов'язку.

Дозу анти-D імуноглобуліну слід визначати згідно з рівнем впливу Rh(D)-позитивних еритроцитів, та враховуючи, що для нейтралізації 0,5 мл Rh(D)-позитивної еритроцитарної маси або 1 мл Rh (D)-позитивної крові потрібно приблизно 10 мкг (50 Міжнародних Одиниць, МО) анти-D імуноглобуліну. На підставі результатів клінічних досліджень Резонативу, рекомендується наступне дозування.

Профілактика Rh(D) імунізації у Rh(D)-негативних жінок.

□ Антенатальна профілактика:

відповідно до загальних рекомендацій, зараз призначаються дози 50-330 мкг або 250-1650 МО (або 0,4-2,64 мл).

□ Планова антенатальна профілактика:

призначається одноразова доза (наприклад, 250 мкг або 1250 МО (або 2 мл) у 28-30 тижнів вагітності або дві дози на 28-му та 34-му тижні вагітності.

□ Антенатальна профілактика після ускладнень попередньої вагітності:

одноразову дозу (наприклад, 125 мкг або 625 МО (або 1 мл) до 12-го тижня вагітності; та 250 мкг або 1250 МО (або 2 мл) після 12-го тижня вагітності) слід вводити якомога швидше впродовж 72 годин та, у разі необхідності, повторити введення з 6-12 тижневими інтервалами впродовж вагітності. Після амніоцентезу та біопсії хоріону слід вводити одноразову дозу (наприклад, 250 мкг або 1250 МО (або 2 мл).

□ Постнатальна профілактика згідно з загальними рекомендаціями, зараз призначаються дози 100-300 мкг або 500-1500 МО (або 0,8-2,4 мл). Якщо призначається менша доза (100 мкг або 500 МО), слід визначати кількість ембріональної материнської кровотечі.

Стандартна доза: 1250 МО (250 мкг або 2 мл).

При постнатальному застосуванні препарат слід призначати матері якомога швидше, впродовж 72 годин після народження Rh-позитивної (D, Дєлабкої, Днеповної) дитини. Навіть якщо минуло 72 години, препарат все одно слід вводити якомога раніше.

Препарат слід вводити постанально навіть у випадку проведення антенатальної профілактики, а також і тоді, коли в сироватці матері присутні залишки активності антенатальної профілактики.

Якщо підозрюють сильну фетоплацентарну кровотечу (> 4 мл (0,7 % - 0,8 % жінок), наприклад, у випадку анемії плода/новонародженого або внутрішньоутробної смерті плода, її тяжкість слід визначити відповідним методом, наприклад, тест кислотної елюції Кляйнхауера-Бетке (Kleihauer-Betke) для визначення гемоглобіну плода (HbF) або проточну цитометрію для специфічного визначення Rh D-позитивних клітин. Відповідно слід вводити додаткові дози анти-D імуноглобуліну (10 мкг або 50 МО на 0,5 мл еритроцитів плода).

Трансфузії несумісних препаратів крові (еритроцитів).

Рекомендована доза складає 20 мкг (100 МО) анти-D імуноглобуліну на 2 мл перелитої Rh (D)-позитивної крові або 1 мл концентрату еритроцитів. Відповідні дози слід визначати при консультації зі спеціалістом із переливання крові. Кожні 48 годин слід робити додаткові тести для визначення Rh D-позитивних еритроцитів і підтримувати введення анти-D імуноглобуліну, поки всі Rh D-позитивні еритроцити не будуть вилучені з кровообігу. Максимальної дози 3000 мкг (15000 МО) достатньо у випадку об'ємних трансфузій несумісної крові незалежно від того, чи перевищує об'єм переливання 300 мл Rh (D)-позитивних еритроцитів.

Застосування альтернативних внутрішньовенних препаратів рекомендується лише тоді, коли необхідно негайно досягти відповідних рівнів у плазмі. Якщо внутрішньовенних препаратів немає, слід призначити введення великої дози внутрішньом'язово впродовж кількох днів.

Діти.

Безпека та ефективність препарату при застосуванні у дітей не визначалася.

Передозування.

Дані про передозування відсутні. 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.

У інших Rh(D)-негативних осіб передозування не призводить до більш частих та тяжчих побічних ефектів, ніж застосування звичайних доз.

Побічні реакції.

У місці ін’єкції може відчуватися біль і чутливість; цьому можна запобігти, розділивши великі дози на кілька невеликих та ввести ін’єкції у різні місця.

Інформація стосовно безпеки по відношенню до інфекційних агентів наведена у розділі«Особливості застосування».

Інформації про жодні значні дані, отримані під час клінічних досліджень, стосовно частоти побічних реакцій, немає. Було повідомлено про нижченаведені побічні реакції:

Стандарти MedDRA за системно-органными класами	Побічні реакції
З боку імунної системи	Анафілактичний шок, анафілактична /анафілактоїдна реакція, гіперчутливість
З боку нервової системи	Головний біль
З боку серця	Тахікардія
З боку судинної системи	Гіпотонія Тромболітичні події
З боку дихальної системи, органів	Свистяче дихання

Термін придатності.
2,5 роки.
Відкрити ампулу використати негайно.

Умови зберігання.
Зберігати при температурі від 2 до 8 °C (в холодильнику)

тканини	тканини
Порушення загального характеру та реакції у місці введення	Пропасниця, дискомфорт у зоні грудної клітки, нездужання, озноб, реакції у місці введення (наприклад, припухлість, біль, почервоніння, затвердіння, ущільнення, свербіж, висипання)
Травми, отруєння та ускладнення процедур	Гемолітичні реакції

Зберігати ампули в оригінальній упаковці для захисту від світла.
Не заморозувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Резонатив не можна змішувати з іншими засобами.

Упаковка.

Розчин для ін’єкцій по 1 мл або 2 мл в ампулі зі скла типуI, Євр. Фарм. з точкою надлому червоного кольору, по 1 ампулі в пластиковій блістерній упаковці.
По 1 пластиковій блістерній упаковці в картоній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Октафарма АБ, Швеція/Octapharma AB, Sweden.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Елерсваген, 40, Стокгольм, 11275, Швеція/Elersvagen 40, Stockholm 11275, Sweden.