

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Rhesonativ 750IU
2. Applicant	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria
3. Manufacturer	Octapharma AB Lars Forssells gata 23, 112 75 Stockholm Sweden (in bulk, primary packing, quality control, batch release) Octapharma Dessau GmbH Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany (visual inspection, labelling, secondary packing)
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Solution for injection, 750 IU/ml human anti-D immunoglobulin in 2 ml (300 µg)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	Turnover rate of anti-D IgG injected during pregnancy. Code number: Study 9
6. Clinical trial phase	Not applicable.
7. Clinical trial time frame	from [not reported] through <1982
8. Countries where the clinical trial was conducted	Sweden
9. Number of subjects	N=18
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	Pharmacology. Efficacy.
11. Clinical trial design	Non-randomised and non-controlled study, open labelled, Sweden.
12. Key inclusion criteria	Not applicable.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Rhesonativ 125 µg or 250 µg i.m. single dose
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	Not applicable.

16. Efficacy endpoints	Frequency of Rh-antibodies at follow-up.
17. Safety endpoints	Not applicable.
18. Statistical methods	Not applicable.
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	Rh-negative pregnant woman; Rh-negative non-pregnant woman
20. Efficacy outcomes	Half-life 21-24 days.
21. Safety outcomes	Not applicable.
22. Conclusion (findings)	The recovery in vivo of anti-D IgG was on average 24% in the non-pregnant women and 21% in the pregnant women.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	<p style="text-align: center;">20 APR. 2021</p> <p>_____ (signature) Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H _____ (full name)</p>

Звіт по клінічному випробуванню

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	Резонатив / <i>Rhesonativ 750 IU</i>
2. Заявник	Октафарма Фармацевтика Produktionsges m.b.H. Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Оберлааер Штрассе 235, 1100 Відень, Австрія Oberlaaerstrasse 235, 1100 Vienna, Austria
3. Виробник	<i>Виробник, відповідальний за виробництво за повним циклом, за виключенням вторинної упаковки</i> Октафарма АБ/Octapharma AB Ларс Форсселлс гата 23, Стокгольм, 11275, Швеція/ Lars Forssells gata 23, Stockholm, 11275, Sweden <i>Виробник, відповідальний за вторинне пакування</i> Октафарма Дессау ГмбХ/ Octapharma Dessau GmbH Отто-Рейтер-Штрассе 3, Дессау-Росслау, Саксонія-Анхальт, 06847, Німеччина/ Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany
4. Проведені дослідження:	■ так ні якщо ні, надати обґрунтування
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося проведення	Розчин для ін'єкцій, 750 МО/мл анти-резусного (anti-D) імуноглобуліну людини в 2 мл (300 мкг)
5. Повна назва клінічного випробування, номер коду клінічного випробування	Швидкість циркуляції анти-резусного імуноглобуліну G (IgG), введеного під час вагітності. Номер коду: Дослідження 9
6. Фаза клінічного випробування	Немає даних/дані відсутні.
7. Період проведення клінічного випробування	з [не повідомляється] по < 1982
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Швеція
9. Кількість суб'єктів	N = 18
10. Первинна та вторинна цілі клінічного випробування	Фармакологія. Ефективність.
11. План клінічного випробування	Нерандомізоване, неконтрольоване, відкрите дослідження, Швеція.

12. Основні критерії включення	Немає даних/дані відсутні.
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб введення, дозування	Резонатив 125 мкг або 250 мкг внутрішньом'язово однократна доза
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, концентрація	Немає даних/дані відсутні.
15. Супутня терапія	Немає даних/дані відсутні.
16. Кінцеві точки ефективності	Частота резус-антитіл при подальшому лікарському нагляді
17. Кінцеві точки безпеки	Немає даних/дані відсутні.
18. Статистичні методи	Немає даних/дані відсутні.
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса, інше)	Резус-негативні вагітні жінки; резус-негативні невагітні жінки
20. Показники ефективності	Період напів-виведення 21-24 дні.
21. Показники безпеки	Немає даних/дані відсутні.
22. Висновок (отримані результати)	Відновлення in vivo анти-резусного імуноглобуліну G (IgG) становило в середньому 24% у невагітних жінок і 21% у вагітних жінок.
Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва)	/підписано/ 20 квітня 2021 року
	(підпис)
	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. (повна назва)

Цей переклад виконаний перекладачем: Місяк Іриною Миколаївною

Представник заявника _____



Паршиков Д.І.

Non-Clinical Study Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any):	Rhesonativ
1) Type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Liquid formulation/solution for intramuscular injection
2) Conducted studies	<p>■ no</p> <p>Rhesonativ is a human protein, an anti-D immunoglobulin (IgG) derived from human plasma and has been on the international market since 2002. Rhesonativ is indicated to prevent RhD-negative individuals from immunizing against Rhesus-positive erythrocytes. The product is injected on demand only, in relatively small amounts. Hence, the standard pharmacodynamic and toxicity studies that are generally carried out for new substances in commonly used animal species, are not applicable to this product.</p> <p>Toxicity testing is impracticable due to IgG overload in single dose studies and induction of interfering antibodies against human proteins in repeated dose, reproductive and developmental toxicity studies. There is no clinical evidence of any tumorigenic or mutagenic effects of IgG.</p> <p>Only studies on the process-related impurity TNBP (partly in combination with Triton X-100) were submitted for marketing authorization. These studies are listed in Module 4 and described in detail in Modules 2.4 and 2.6 of the CTD (eCTD).</p>
2. Pharmacology:	
1) Primary pharmacodynamics	no
2) Secondary pharmacodynamics	no
3) Safety pharmacology	no
4) Pharmacodynamic interactions	no
3. Pharmacokinetic properties:	
1) Analytical procedures and reports on their validation	no
2) Absorption and 3) Distribution	no
4) Distribution	no
4) Metabolism	no
5) Elimination	no
6) Pharmacokinetic interactions (non-clinical)	no
7) Other pharmacokinetic studies	no
4. Toxicology:	
1) Single dose toxicity	no
2) Repeated-dose toxicity	no
3) Genotoxicity	no
<i>In-vitro</i>	-
<i>In-vivo</i> (including additional toxicokinetics assessment)	-
4) Carcinogenicity	no
Long-term studies	-

Short-term studies or mid-term studies	-
Additional studies	-
5) Reproductive and developmental toxicity:	no
Effect on fertility and early embryonic development	-
Embryotoxicity	-
Prenatal and postnatal toxicity	-
Studies in which the drug is administered in the offspring (juvenile animals) and/or late effect is assessed	-
6) Local tolerance	no
7) Additional toxicity studies	no
Antigenicity (antibody production)	-
Immunotoxicity	-
Mechanistic study	-
Drug dependence	-
Toxicity of metabolites	-
Toxicity of impurities	-
other	-
5. Conclusions on non-clinical study	<p>Rhesonativ is a huma protein, an anti-D immunoglobulin (IgG) derived from human plasma and has been submitted to the international market since 2002.</p> <p>Non-clinical and clinical development as well as the Marketing Authorization was based on the national and international guidelines, also according to the European regulation ICH guideline S6 (R1)/EMA/CHMP/ICH/731268/1998. Rhesonativ is indicated to prevent RhD-negative individuals from immunizing against Rhesus-positive erythrocytes and has been used successfully in clinical applications for 18 years. The product is injected on demand only, in relatively small amounts. Hence, the standard pharmacodynamic and toxicity studies that are generally carried out for new substances in commonly used animal species, are not applicable to this product. Toxicity testing is impracticable due to IgG overload in single dose studies and induction of interfering antibodies against human proteins in repeated dose, reproductive and developmental toxicity studies. There is no clinical evidence of any tumorigenic or mutagenic effects of IgG. The excipients used are very common in pharmaceutical formulations. Taking into account the small amount of the excipients in the final formulation, no toxicity is expected following the intended therapeutic use of Rhesonativ. The process-related impurities which are used to inactivate enveloped viruses are largely removed by oil extraction plus CM-sepharose chromatography. Studies on the process-related contamination TNBP (partly in combination with Triton X-100) were submitted for marketing authorization. These studies are listed in Module 4 and described in detail in Modules 2.4 and 2.6 of the CTD (eCTD).</p>

	The safe use of Rhesonativ has been adequately proven by extensive human data from clinical studies and clinical use; the product is effective, well tolerated and safe.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	<p data-bbox="558 313 1212 425"><i>S. Wuschko</i> <i>15.04.2021</i></p> <p data-bbox="542 425 1212 481">Signature and Date</p> <hr/> <p data-bbox="542 481 1212 571">Dr. Silvio Wuschko Non-Clinical Expert /Senior Director Pharmacology & Toxicology</p>

Звіт по доклінічному дослідженню

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	Резонатив / <i>Rhesonativ</i> 750 IU
1) Тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося проведення	Рідка лікарська форма/розчин для внутрішньом'язової ін'єкції
2) Проведені дослідження	<p>■ ні</p> <p>Резонатив /<i>Rhesonativ</i>/ - це білок людини, анти-резусний (anti-D) імуноглобулін G (IgG), отриманий із плазми крові людини та існує на міжнародному ринку з 2002 року. Резонатив показаний для профілактики резус-негативної (Rh(D)) імунізації у осіб із резус-позитивними еритроцитами (крові). Препарат вводять тільки при необхідності, в дуже малій кількості. Тому, стандартні фармакодинамічні та токсикологічні дослідження, що зазвичай проводяться з новими речовинами у широко застосовуваних видів тварин, не проводилися з цим препаратом.</p> <p>Токсикологічне дослідження не проводилося через перевантаження IgG в дослідженнях із однократним введенням та індукцію інтерферуючих антитіл до білку людини в дослідженнях із багатократним введенням і дослідженнях токсичного впливу на репродуктивну функцію та внутрішньоутробний розвиток. Ніяких клінічних даних і доказів щодо будь-якого онкогенного або мутагенного впливу IgG немає.</p> <p>Подавалися лише дослідження щодо технологічної домішки три-<i>n</i>-бутил-фосфат (TNBP) (частково в комбінації з Тритоном X-100) для погодження реєстраційного свідоцтва. Ці дослідження перелічені в Модулі 4 та детально описані в Модулях 2.4 і 2.6 загальної технічної документації (CTD) (загальної технічної документації в електронному вигляді, eCTD).</p>
2. Фармакологія:	
1) Первинна фармакодинаміка	немає
2) Вторинна фармакодинаміка	немає
3) Фармакологія безпеки	немає
4) Фармакодинамічні взаємодії	немає

3. Фармакокінетичні властивості:	
1) Методи проведення аналізів і звіти про їх валідацію	немає
2) Абсорбція та 3) Розподіл	немає
4) Розподіл	немає
4) Метаболізм	немає
5) Виведення з організму	немає
6) Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	немає
7) Інші фармакокінетичні дослідження	немає
4. Токсикологія:	
1) Токсичність однократної дози	немає
2) Токсичність багатократної дози	немає
3) Генотоксичність:	немає
<i>in vitro</i>	-
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики)	-
4) Канцерогенність:	немає
Довгострокові дослідження	-
Короткострокові дослідження чи середньострокові дослідження	-
Додаткові дослідження	-
5) Токсичний вплив на репродуктивну функцію та внутрішньоутробний розвиток:	немає
Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
Ембріотоксичність	-

Пренатальна та постнатальна токсичність	-
Дослідження, в яких препарат вводився потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінювалася віддалена дія	-
6) Місцева переносимість	немає
7) Додаткові дослідження токсичності:	немає
Антигенність (продукування/вироблення антитіл)	-
Імунотоксичність	-
Дослідження механізмів дії	-
Лікарська залежність	-
Токсичність метаболітів	-
Токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки по доклінічному дослідженню	<p>Резонатив <i>/Rhesonativ/</i> - це білок людини, анти-резусний (anti-D) імуноглобулін G (IgG), отриманий із плазми крові людини та існує на міжнародному ринку з 2002 року.</p> <p>Доклінічний і клінічний розвиток, а також погодження реєстраційного свідоцтва базувалися на вітчизняних і міжнародних стандартах, а також на Європейському регламенті керівництва ICH S6 (R1)/EMA/CHMP/ICH/731268/1998 (ICH/Міжнародна конференція по гармонізації, EMA/Європейське агентство з оцінки лікарських засобів, CHMP/Комітет по лікарським препаратам для медичного застосування). Резонатив показаний для профілактики резус-негативної імунізації (Rh(D)) у осіб із резус-позитивними еритроцитами (крові) та успішно використовується в медичній практиці протягом 18 років. Препарат вводять тільки при необхідності, в дуже малій кількості. Тому, стандартні фармакодинамічні та токсикологічні дослідження, що зазвичай проводяться з новими речовинами у широко застосовуваних видів тварин, не проводилися з цим препаратом. Токсикологічне дослідження не проводилося через перевантаження IgG в дослідженнях із однократним введенням та індукцію інтерферуючих антитіл до білку людини в дослідженнях із багатократним введенням і дослідженнях токсичного впливу на репродуктивну функцію та внутрішньоутробний розвиток. Ніяких клінічних даних і доказів щодо будь-якого онкогенного або мутагенного впливу IgG немає. Додаткові</p>

	<p>речовини, що застосовуються, широко використовуються в лікарських формах. Враховуючи невелику кількість додаткових речовин у кінцевій лікарській формі, ніякої токсичності не очікується після передбачуваного застосування в терапевтичних цілях препарату Резонатив. Технологічні домішки, що використовуються для інактивації вірусів у оболонці, видаляються, головним чином, шляхом масляного екстрагування та хроматографією на КМ-сефарозі. Подавалися лише дослідження щодо технологічної домішки три-п-бутил-фосфат (TNBP) (частково в комбінації з Тритоном X-100) для погодження реєстраційного свідоцтва. Ці дослідження перелічені в Модулі 4 та детально описані в Модулях 2.4 і 2.6 загальної технічної документації (CTD) (загальної технічної документації в електронному вигляді, eCTD).</p> <p>Безпечне використання препарату Резонатив було належним чином доведено вичерпними клінічними даними, отриманими з клінічних досліджень, і клінічного використання: препарат є ефективним, гарно переноситься та є безпечним.</p>
Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва)	<p><i>/підписано/</i></p> <p>Підпис і дата 15.04.2021</p> <p>Др. Сільвіо Вушко /Dr. Silvio Wuschko/ Експерт із доклінічних досліджень/Старший Директор із фармакології та токсикології</p>

Цей переклад виконаний перекладачем Іриною Миколаївною



Представник заявника



Паршиков Д.І.

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Rhesonativ 750IU
2. Applicant	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria
3. Manufacturer	Octapharma AB Lars Forssells gata 23, 112 75 Stockholm Sweden (in bulk, primary packing, quality control, batch release) Octapharma Dessau GmbH Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany (visual inspection, labelling, secondary packing)
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Solution for injection, 750 IU/ml human anti-D immunoglobulin in 2 ml (300 µg)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	IV. Prevention of Anti-Rh(D) Antibody Formation with Standard Dose of Immunoglobulin Anti-D after Transfusion of Larger Quantities of Rh(D)-positive Foetal Erythrocytes to Rh(D)-negative Individuals Code number: Study 8
6. Clinical trial phase	Not applicable
7. Clinical trial time frame	from [not reported] through ≤1972
8. Countries where the clinical trial was conducted	Sweden
9. Number of subjects	Rh-negative volunteers; N=21
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	Pharmacology and Efficacy.
11. Clinical trial design	Non-randomised and non-controlled study, open labelled
12. Key inclusion criteria	Not applicable.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Anti-D Gammaglobulin KABI 260 µg i.m. single dose
14. Comparator, dose, method of administration,	Not applicable.

strength	
15. Concomitant therapy	Not applicable.
16. Efficacy endpoints	Frequency of Rh-antibodies at follow-up
17. Safety endpoints	Not applicable.
18. Statistical methods	Not applicable.
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	M=15 F=6
20. Efficacy outcomes	Rh-prophylaxis is achieved with 10 µg of anti-D immunoglobulin per mL of foetal blood.
21. Safety outcomes	Not applicable.
22. Conclusion (findings)	A dose of 260 micrograms anti-D prevents serologically detectable Rh-immunization in at least 998 Rh-negative mothers out of a thousand.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	<p style="text-align: center;">20. APR. 2021</p> <p style="text-align: center;">_____ (signature)</p> <p style="text-align: center;">Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H _____ (full name)</p>

Звіт по клінічному випробуванню

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	Резонатив / <i>Rhesonativ 750 IU</i>
2. Заявник	Октафарма Фармацевтика Produktionsges m.b.H. Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Оберлаасер Штрассе 235, 1100 Відень, Австрія Oberlaaerstrasse 235, 1100 Vienna, Austria
3. Виробник	<i>Виробник, відповідальний за виробництво за повним циклом, за виключенням вторинної упаковки</i> Октафарма АБ/Octapharma AB Ларс Форсселлс гата 23, Стокгольм, 11275, Швеція/ Lars Forssells gata 23, Stockholm, 11275, Sweden <i>Виробник, відповідальний за вторинне пакування</i> Октафарма Дессау ГмбХ/ Octapharma Dessau GmbH Отто-Рейтер-Штрассе 3, Дессау-Росслау, Саксонія-Анхальт, 06847, Німеччина/ Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany
4. Проведені дослідження:	■ так ні якщо ні, надати обґрунтування
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося проведення	Розчин для ін'єкцій, 750 МО/мл анти-резусного (anti-D) імуноглобуліну людини в 2 мл (300 мкг)
5. Повна назва клінічного випробування, номер коду клінічного випробування	IV. Попередження утворення анти-резусного(D) антитіла стандартною дозою анти-резусного імуноглобуліну після трансфузії великої кількості резус(D)-позитивних еритроцитів плоду резус(D)-негативним особам Номер коду: Дослідження 8
6. Фаза клінічного випробування	Немає даних/дані відсутні.
7. Період проведення клінічного випробування	з [не повідомляється] по ≤ 1972
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Швеція
9. Кількість суб'єктів	Резус-негативні добровольці; N = 21

10. Первинна та вторинна цілі клінічного випробування	Фармакологія та ефективність.
11. План клінічного випробування	Нерандомізоване, неконтрольоване, відкрите дослідження
12. Основні критерії включення	Немає даних/дані відсутні.
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб введення, дозування	Анти-резусний гамаглобулін КАВІ 260 мкг внутрішньом'язово однократна доза
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, концентрація	Немає даних/дані відсутні.
15. Супутня терапія	Немає даних/дані відсутні.
16. Кінцеві точки ефективності	Частота резус-антитіл при подальшому лікарському нагляді
17. Кінцеві точки безпеки	Немає даних/дані відсутні.
18. Статистичні методи	Немає даних/дані відсутні.
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса, інше)	Чол. = 15 Жін. = 6
20. Показники ефективності	Резус-профілактика досягається 10 мкг анти-резусного імуноглобуліну на 1 мЛ крові плоду.
21. Показники безпеки	Немає даних/дані відсутні.
22. Висновок (отримані результати)	Доза 260 мікрограм анти-резусного гамаглобуліну попереджує серологічно виявлену резус-імунізацію у принаймні 998 резус-негативних матерів із тисячі.
Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва)	/підписано/ 20 квітня 2021 року
	(підпис)
	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. (повна назва)

Цей переклад виконаний перекладачем Іриною Миколаївною

Представник заявника



Паршиков Д.І.

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Rhesonativ 750IU
2. Applicant	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria
3. Manufacturer	Octapharma AB Lars Forssells gata 23, 112 75 Stockholm Sweden (in bulk, primary packing, quality control, batch release) Octapharma Dessau GmbH Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany (visual inspection, labelling, secondary packing)
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Solution for injection, 750 IU/ml human anti-D immunoglobulin in 2 ml (300 µg)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	Red cell alloimmunization during pregnancy Code number: Study 6
6. Clinical trial phase	Not applicable
7. Clinical trial time frame	from 1996 to 1997
8. Countries where the clinical trial was conducted	Sweden
9. Number of subjects	N=475
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	Efficacy, Safety
11. Clinical trial design	Non-randomised and non-controlled study, open labelled
12. Key inclusion criteria	PPP Rh-negative woman, given birth to Rh-positive child
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Rhesonativ 250 µg i.m. single dose
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	Not applicable.
16. Efficacy endpoints	Frequency of Rh-antibodies at follow-up
17. Safety endpoints	Not applicable.

18. Statistical methods	Not applicable.
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	A total of 475 pregnant women were treated with Rhesonativ.
20. Efficacy outcomes	Rh-antibodies at follow-up : 0
21. Safety outcomes	None adverse events reported.
22. Conclusion (findings)	The authors reported the successful postpartum prophylaxis in 475 women treated with the new S/D treated formulation of Rhesonativ. No failures of prevention of Rh immunisation were tested in subsequent pregnancy.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	<p style="text-align: center;">20. APR 2021</p> <hr/> <p>(signature)</p> <p>Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H</p> <p>(full name)</p>

Звіт по клінічному випробуванню

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	Резонатив / <i>Rhesonativ 750 IU</i>
2. Заявник	Октафарма Фармацевтика Produktionsges m.b.H. Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Оберлааер Штрассе 235, 1100 Відень, Австрія Oberlaaerstrasse 235, 1100 Vienna, Austria
3. Виробник	<i>Виробник, відповідальний за виробництво за повним циклом, за виключенням вторинної упаковки</i> Октафарма АБ/Octapharma AB Ларс Форсселле гата 23, Стокгольм, 11275, Швеція/ Lars Forssells gata 23, Stockholm, 11275, Sweden <i>Виробник, відповідальний за вторинне пакування</i> Октафарма Дессау ГмбХ/ Octapharma Dessau GmbH Отто-Рейтер-Штрассе 3, Дессау-Росслау, Саксонія-Анхальт, 06847, Німеччина/ Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany
4. Проведені дослідження:	■ так ні якщо ні, надати обґрунтування
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося проведення	Розчин для ін'єкцій, 750 МО/мл анти-резусного (anti-D) імуноглобуліну людини в 2 мл (300 мкг)
5. Повна назва клінічного випробування, номер коду клінічного випробування	Алоїмунізація еритроцитів під час вагітності Номер коду: Дослідження 6
6. Фаза клінічного випробування	Немає даних/дані відсутні.
7. Період проведення клінічного випробування	з 1996 по 1997
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Швеція
9. Кількість суб'єктів	N = 475
10. Первинна та вторинна цілі клінічного випробування	Ефективність, безпека
11. План клінічного випробування	Нерандомізоване, неконтрольоване, відкрите дослідження

12. Основні критерії включення	PPP Резус-негативна жінка, яка народила резус-позитивну дитину
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб введення, дозування	Резонатив 250 мкг внутрішньом'язово однократна доза
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, концентрація	Немає даних/дані відсутні.
15. Супутня терапія	Немає даних/дані відсутні.
16. Кінцеві точки ефективності	Частота резус-антитіл при подальшому лікарському нагляді
17. Кінцеві точки безпеки	Немає даних/дані відсутні.
18. Статистичні методи	Немає даних/дані відсутні.
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса, інше)	Всього 475 вагітних жінок проходили лікування препаратом Резонатив.
20. Показники ефективності	Резус-антитіла при подальшому лікарському нагляді: 0
21. Показники безпеки	Повідомлень про побічні ефекти не надходило.
22. Висновок (отримані результати)	Автори повідомляли про успішну профілактику після пологів у 475 жінок новим складом препарату Резонатив, що пройшов сольвент-детергентну обробку (S/D). Неуспішна (невдала) профілактика резус-імунізації не досліджувалась при подальших вагітностях.
Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва)	/підписано/ 20 квітня 2021 року
	(підпис)
	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. (повна назва)

Цей переклад виконаний перекладачем Чистяк Іриною Миколаївною

Представник заявника



Паршиков Д.І.

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Rhesonativ 750IU
2. Applicant	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria
3. Manufacturer	Octapharma AB Lars Forssells gata 23, 112 75 Stockholm Sweden (in bulk, primary packing, quality control, batch release) Octapharma Dessau GmbH Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany (visual inspection, labelling, secondary packing)
4. Conducted studies:	■ yes no if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Solution for injection, 750 IU/ml human anti-D immunoglobulin in 2 ml (300 µg)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	Antenatal prophylaxis of RH immunization with 250 µg anti-D immunoglobulin Code number: Study 7
6. Clinical trial phase	Not applicable
7. Clinical trial time frame	Not reported.
8. Countries where the clinical trial was conducted	Sweden
9. Number of subjects	N=830
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	Efficacy, Safety
11. Clinical trial design	Non-randomised and non-controlled study, open labelled
12. Key inclusion criteria	Rh-negative primi- and multigravidae
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Rhesonativ 250 µg i.m. 2 single doses
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	Not applicable.
16. Efficacy endpoints	Frequency of Rh-antibodies at follow-up

17. Safety endpoints	Not applicable.
18. Statistical methods	Not applicable.
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	
20. Efficacy outcomes	Rh-antibodies at follow-up : 2 out of 529 (0.4%)
21. Safety outcomes	None adverse events reported.
22. Conclusion (findings)	Of the 529 Rh-negative women, 39 gave birth to an Rh-positive infant subsequently. These women received Rhesonativ again just after delivery. No anti-D was demonstrated in samples taken before the antenatal dose or at the follow-up 8 months after delivery. The antenatal prophylaxis with Rhesonativ given 6 to 8 weeks before the expected date of delivery did not protect all women, since about 0.2% of them had anti-D antibodies at the time of the antenatal injection.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)

2/0. APR. 2021

(signature)

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H _____
(full name)

Звіт по клінічному випробуванню

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	Резонатив / <i>Rhesonativ 750 IU</i>
2. Заявник	Октафарма Фармацевтика Produktionsges м.б.Х. Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Оберлааер Штрассе 235, 1100 Відень, Австрія Oberlaaerstrasse 235, 1100 Vienna, Austria
3. Виробник	<i>Виробник, відповідальний за виробництво за повним циклом, за виключенням вторинної упаковки</i> Октафарма АБ/Оctapharma АВ Ларс Форсселле гата 23, Стокгольм, 11275, Швеція/ Lars Forssells gata 23, Stockholm, 11275, Sweden <i>Виробник, відповідальний за вторинне пакування</i> Октафарма Дессау ГмбХ/ Octapharma Dessau GmbH Отто-Рейтер-Штрассе 3, Дессау-Росслау, Саксонія-Анхальт, 06847, Німеччина/ Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany
4. Проведені дослідження:	■ так ні якщо ні, надати обґрунтування
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося проведення	Розчин для ін'єкцій, 750 МО/мл анти-резусного (anti-D) імуноглобуліну людини в 2 мл (300 мкг)
5. Повна назва клінічного випробування, номер коду клінічного випробування	Допологова профілактика резус-імунізації 250 мкг анти-резусного імуноглобуліну Номер коду: Дослідження 7
6. Фаза клінічного випробування	Немає даних/дані відсутні.
7. Період проведення клінічного випробування	Не повідомлялось.
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Швеція
9. Кількість суб'єктів	N = 830
10. Первинна та вторинна цілі клінічного випробування	Ефективність, безпека
11. План клінічного випробування	Нерандомізоване, неконтрольоване, відкрите дослідження

12. Основні критерії включення	Резус-негативні жінки, вагітні перший раз, і жінки, вагітні повторно
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб введення, дозування	Резонатив 250 мкг внутрішньом'язово 2 однократні дози
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, концентрація	Немає даних/дані відсутні.
15. Супутня терапія	Немає даних/дані відсутні.
16. Кінцеві точки ефективності	Частота резус-антитіл при подальшому лікарському нагляді
17. Кінцеві точки безпеки	Немає даних/дані відсутні.
18. Статистичні методи	Немає даних/дані відсутні.
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса, інше)	
20. Показники ефективності	Резус-антитіла при подальшому лікарському нагляді: у 2 із 529 (0,4%)
21. Показники безпеки	Повідомлень про побічні ефекти не надходило.
22. Висновок (отримані результати)	Із 529 резус-негативних жінок, 39 народили резус-позитивних немовлят, відповідно. Ці жінки знову отримували Резонатив відразу після пологів. Ніяких анти-D антитіл не було виявлено в зразках, взятих перед допологовою дозою чи протягом наступних 8 місяців після пологів. Допологова профілактика препаратом Резонатив, який вводили за 6-8 тижнів до очікуваної дати пологів, не захистила всіх жінок, оскільки приблизно 0,2% з них мали анти-D антитіла під час допологової ін'єкції.
Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва)	/підписано/ 20 квітня 2021 року (підпис) Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. (повна назва)

Цей переклад виконаний перекладачкою Миколаївною

Представник заявника



Паршиков Д.І.

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Rhesonativ 750IU
2. Applicant	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria
3. Manufacturer	Octapharma AB Lars Forssells gata 23, 112 75 Stockholm Sweden (in bulk, primary packing, quality control, batch release) Octapharma Dessau GmbH Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany (visual inspection, labelling, secondary packing)
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Solution for injection, 750 IU/ml human anti-D immunoglobulin in 2 ml (300 µg)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	Prevention of Rh Immunization in Finland A national study, 1969 - 1977 Code number: Study 2
6. Clinical trial phase	Not applicable
7. Clinical trial time frame	from 1969 to 1977
8. Countries where the clinical trial was conducted	Finland
9. Number of subjects	N=2,117
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	Efficacy, Safety
11. Clinical trial design	Non-randomised and non-controlled study, open labelled
12. Key inclusion criteria	PPP Rh-negative woman, given birth to Rh-positive child
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Anti-D Gammaglobulin KABI 250 µg i.m. single dose
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	Not applicable.

16. Efficacy endpoints	Frequency of Rh-antibodies at follow-up
17. Safety endpoints	Not applicable.
18. Statistical methods	Not applicable.
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	A total of 40,972 Rh-negative women were treated with 250 µg anti-D IgG after delivery. Rhesonativ was given to 2117 Rh-negative primi- and multigravidae.
20. Efficacy outcomes	Rh-antibodies at follow-up : 3 out of 2,116 (0.1%)
21. Safety outcomes	None adverse events reported.
22. Conclusion (findings)	In 3 women (0.14%) Rh-antibodies were detected 4 to 6 months after delivery. Of 723 women who delivered a subsequent Rh-positive infant, 5 (0.7%) had Rh-antibodies at the end of next pregnancy or at the next delivery.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	<p style="text-align: center;">20. APR 2021</p> <p>_____ (signature)</p> <p>Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. _____ (full name)</p>

Звіт по клінічному випробуванню

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	Резонатив / <i>Rhesonativ 750 IU</i>
2. Заявник	Октафарма Фармацевтика Produktionsges м.б.Х. Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Оберлааер Штрассе 235, 1100 Відень, Австрія Oberlaaerstrasse 235, 1100 Vienna, Austria
3. Виробник	<i>Виробник, відповідальний за виробництво за повним циклом, за виключенням вторинної упаковки</i> Октафарма АБ/Octapharma AB Ларе Форсселлс гата 23, Стокгольм, 11275, Швеція/ Lars Forssells gata 23, Stockholm, 11275, Sweden <i>Виробник, відповідальний за вторинне пакування</i> Октафарма Дессау ГмбХ/ Octapharma Dessau GmbH Отто-Рейтер-Штрассе 3, Дессау-Росслау, Саксонія-Анхальт, 06847, Німеччина/ Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany
4. Проведені дослідження:	■ так ні якщо ні, надати обґрунтування
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося проведення	Розчин для ін'єкцій, 750 МО/мл анти-резусного (anti-D) імуноглобуліну людини в 2 мл (300 мкг)
5. Повна назва клінічного випробування, номер коду клінічного випробування	Профілактика резус-імунізації у Фінляндії Національне дослідження, 1969 - 1977 Номер коду: Дослідження 2
6. Фаза клінічного випробування	Немає даних/дані відсутні.
7. Період проведення клінічного випробування	з 1969 по 1977
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Фінляндія
9. Кількість суб'єктів	N = 2,117
10. Первинна та вторинна цілі клінічного випробування	Ефективність, безпека
11. План клінічного	Нерандомізоване, неконтрольоване, відкрите дослідження

випробування	
12. Основні критерії включення	PPP Резус-негативна жінка, яка народила резус-позитивну дитину
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб введення, дозування	Анти-резусний гамаглобулін КАВІ 250 мкг внутрішньом'язово однократна доза
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, концентрація	Немає даних/дані відсутні.
15. Супутня терапія	Немає даних/дані відсутні.
16. Кінцеві точки ефективності	Частота резус-антитіл при подальшому лікарському нагляді
17. Кінцеві точки безпеки	Немає даних/дані відсутні.
18. Статистичні методи	Немає даних/дані відсутні.
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса, інше)	Всього 40,972 резус-негативних жінок проходили лікування 250 мкг антирезусного імуноглобуліну G (IgG) після пологів. Резонатив вводили 2117 резус-негативним жінкам, вагітним перший раз і жінкам, вагітним повторно.
20. Показники ефективності	Резус-антитіла при подальшому лікарському нагляді: у 3 із 2,116 (0,1%)
21. Показники безпеки	Повідомлень про побічні ефекти не надходило.
22. Висновок (отримані результати)	У 3 жінок (0,14%) резус-антитіла були виявлені через 4-6 місяців після пологів. У 723, у яких народилися в подальшому резус-позитивні немовлята, 5 (0,7%) мали резус-антитіла наприкінці наступної вагітності чи при наступних пологах.
Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва)	/підписано/ 20 квітня 2021 року
	(підпис)
	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. (повна назва)

Цей переклад виконаний перекладачем Чисезик Іриною Миколаївною

Представник заявника

Паршиков Д.І.



1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Rhesonativ 750IU
2. Applicant	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria
3. Manufacturer	Octapharma AB Lars Forssells gata 23, 112 75 Stockholm Sweden (in bulk, primary packing, quality control, batch release) Octapharma Dessau GmbH Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany (visual inspection, labelling, secondary packing)
4. Conducted studies:	■ yes no if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Solution for injection, 750 IU/ml human anti-D immunoglobulin in 2 ml (300 µg)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	Postnatal Rh-prophylaxis with immunoglobulin Anti-D- A clinical study at Växjö Hospital, Sweden, 1968-1977 Code number: Study 5
6. Clinical trial phase	Not applicable
7. Clinical trial time frame	from 1968 to 1977
8. Countries where the clinical trial was conducted	Sweden
9. Number of subjects	N=608
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	Efficacy, Safety
11. Clinical trial design	Non-randomised and non-controlled study, open labelled
12. Key inclusion criteria	PPP Rh-negative woman, given birth to Rh-positive child
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Rh ₀ (D) Immune Globulin Human 250 µg i.m. single dose
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	Not applicable.
16. Efficacy endpoints	Frequency of Rh-antibodies at follow-up

17. Safety endpoints	Not applicable.
18. Statistical methods	Not applicable.
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	A total of 662 Rh-negative primigravidae and multigravidae giving birth to Rh-positive infants entered the trial, irrespective of the ABO constellation. Thereof 45 women were excluded due to missing or uncertain data and additional 9 had detectable anti-D antibodies in the sample taken immediately after delivery but before the injection of immunoglobulin anti-D-
20. Efficacy outcomes	Rh-antibodies at follow-up : 2 out of 608 (0.3%)
21. Safety outcomes	None adverse events reported.
22. Conclusion (findings)	Of the 608 Rh-negative women, 158 gave subsequent birth to an Rh-positive infant. Thereof, 103 women received Rhesonativ about 6 to 8 weeks before expected date of delivery as well as immediately after delivery of an Rh-positive child. No anti-D was demonstrated in blood samples taken before the antenatal dose or at the follow-up 8 months after delivery.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	<p style="text-align: center;">20 APR 2021</p> <p style="text-align: center;">(signature) _____</p> <p style="text-align: center;">_Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H_</p> <p style="text-align: center;">(full name)</p>

Звіт по клінічному випробуванню

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	Резонатив / <i>Rhesonativ 750 IU</i>
2. Заявник	Октафарма Фармацевтика Produktionsges m.b.H. Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Оберлааер Штрассе 235, 1100 Відень, Австрія Oberlaaerstrasse 235, 1100 Vienna, Austria
3. Виробник	<i>Виробник, відповідальний за виробництво за повним циклом, за виключенням вторинної упаковки</i> Октафарма АБ/Octapharma AB Ларе Форсселле гата 23, Стокгольм, 11275, Швеція/ Lars Forssells gata 23, Stockholm, 11275, Sweden <i>Виробник, відповідальний за вторинне пакування</i> Октафарма Дессау ГмбХ/ Octapharma Dessau GmbH Отто-Рейтер-Штрассе 3, Дессау-Росслау, Саксонія-Анхальт, 06847, Німеччина/ Otto-Reuter-Strasse 3, Desssau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany
4. Проведені дослідження:	■ так ні якщо ні, надати обґрунтування
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося проведення	Розчин для ін'єкцій, 750 МО/мл анти-резусного (anti-D) імуноглобуліну людини в 2 мл (300 мкг)
5. Повна назва клінічного випробування, номер коду клінічного випробування	Післяпологова резус-профілактика анти-резусним імуноглобуліном. Клінічне дослідження в лікарні м. Ваксйо, Швеція, 1968-1977 Номер коду: Дослідження 5
6. Фаза клінічного випробування	Немає даних/дані відсутні.
7. Період проведення клінічного випробування	з 1968 по 1977
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Швеція
9. Кількість суб'єктів	N = 608
10. Первинна та вторинна цілі клінічного випробування	Ефективність, безпека

11. План клінічного випробування	Нерандомізоване, неконтрольоване, відкрите дослідження
12. Основні критерії включення	PPP Резус-негативна жінка, яка народила резус-позитивну дитину
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб введення, дозування	Імуноглобулін людини анти-резус Rho(D) 250 мкг внутрішньом'язово однократна доза
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, концентрація	Немає даних/дані відсутні.
15. Супутня терапія	Немає даних/дані відсутні.
16. Кінцеві точки ефективності	Частота резус-антитіл при подальшому лікарському нагляді
17. Кінцеві точки безпеки	Немає даних/дані відсутні.
18. Статистичні методи	Немає даних/дані відсутні.
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса, інше)	Всього 662 резус-негативних жінок, вагітних перший раз, і жінок, вагітних повторно, які народили резус-позитивних немовлят, були включені в дослідження, незалежно від групи крові. З них 45 жінок були виключені з дослідження через відсутні чи неточні дані та додатково 9 жінок мали виявлені анти-D антитіла в зразках, взятих відразу ж після пологів, але перед введенням анти-резусного імуноглобуліну.
20. Показники ефективності	Резус-антитіла при подальшому лікарському нагляді: у 2 із 608 (0,3%)
21. Показники безпеки	Повідомлень про побічні ефекти не надходило.
22. Висновок (отримані результати)	Із 608 резус-негативних жінок, 158 народили згодом резус-позитивних немовлят. З них, 103 жінки отримували Резонатив приблизно від 6 до 8 тижнів перед очікуваною датою пологів, а також відразу ж після народження резус-позитивної дитини. Ніяких анти-D антитіл не було виявлено в зразках крові, взятих перед допологовою дозою або протягом наступних 8 місяців після пологів.
Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва)	/підписано/ 20 квітня 2021 року
	(підпис)
	Остаточна Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. (повна назва)

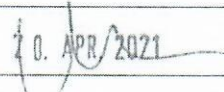
Цей переклад виконаний перекладачем Миколаївною

Представник заявника

Паршиков Д.І.



1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Rhesonativ 750IU
2. Applicant	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria
3. Manufacturer	Octapharma AB Lars Forssells gata 23, 112 75 Stockholm Sweden (in bulk, primary packing, quality control, batch release) Octapharma Dessau GmbH Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany (visual inspection, labelling, secondary packing)
4. Conducted studies:	■ yes no if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Solution for injection, 750 IU/ml human anti-D immunoglobulin in 2 ml (300 µg)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	Prevention of Rh-haemolytic disease: intramuscular injection of immunoglobulin anti-D; 250 µg of Anti-D Code number: Study 4
6. Clinical trial phase	Not applicable
7. Clinical trial time frame	from 1968 to 1971
8. Countries where the clinical trial was conducted	Italy
9. Number of subjects	N=665
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	Efficacy, Safety
11. Clinical trial design	Non-randomised and non-controlled study, open labelled
12. Key inclusion criteria	PPP Rh-negative woman, given birth to Rh-positive child
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Rhesonativ 250 µg i.m. single dose
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	Not applicable.
16. Efficacy endpoints	Frequency of Rh-antibodies at follow-up

17. Safety endpoints	Not applicable.
18. Statistical methods	Not applicable.
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	Rhesonativ was given to 665 Rh-negative women who delivered Rh-positive ABO-compatible or ABO-incompatible infants.
20. Efficacy outcomes	Rh-antibodies at follow-up : 1 out of 665 (0.2%)
21. Safety outcomes	None adverse events reported.
22. Conclusion (findings)	Only 1 woman had detectable Rh-antibodies 6 months after delivery, i.e. an Rh-immunization frequency of 0.15%. One Rh-immunization (0.2%) occurred in 520 women who delivered Rh-positive ABO compatible children. Thirty-four women had a subsequent pregnancy. Thirty-two delivered Rh-positive children. Rh-antibodies were not detected at delivery in any of these cases.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	<div style="text-align: center;">  </div> <hr/> (signature) Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H (full name)

Звіт по клінічному випробуванню

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	Резонатив / <i>Rhesonativ 750 IU</i>
2. Заявник	Октафарма Фармацевтика Produktionsges м.б.Х. Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Оберлааер Штрассе 235, 1100 Відень, Австрія Oberlaaerstrasse 235, 1100 Vienna, Austria
3. Виробник	<i>Виробник, відповідальний за виробництво за повним циклом, за виключенням вторинної упаковки</i> Октафарма АБ/Octapharma AB Ларс Форсселле гата 23, Стокгольм, 11275, Швеція/ Lars Forssells gata 23, Stockholm, 11275, Sweden <i>Виробник, відповідальний за вторинне пакування</i> Октафарма Дессау ГмбХ/ Octapharma Dessau GmbH Отто-Рейтер-Штрассе 3, Дессау-Росслау, Саксонія-Анхальт, 06847, Німеччина/ Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany
4. Проведені дослідження:	■ так ні якщо ні, надати обґрунтування
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося проведення	Розчин для ін'єкцій, 750 МО/мл анти-резусного (anti-D) імуноглобуліну людини в 2 мл (300 мкг)
5. Повна назва клінічного випробування, номер коду клінічного випробування	Профілактика резус-гемолітичної хвороби: внутрішньом'язове введення анти-резусного імуноглобуліну; 250 мкг анти-резусного препарату Номер коду: Дослідження 4
6. Фаза клінічного випробування	Немає даних/дані відсутні.
7. Період проведення клінічного випробування	з 1968 по 1971
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Італія
9. Кількість суб'єктів	N = 665
10. Первинна та вторинна цілі клінічного випробування	Ефективність, безпека
11. План клінічного	Нерандомізоване, неконтрольоване, відкрите дослідження

випробування	
12. Основні критерії включення	PPP Резус-негативна жінка, яка народила резус-позитивну дитину
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб введення, дозування	Резонатив 250 мкг внутрішньом'язово однократна доза
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, концентрація	Немає даних/дані відсутні.
15. Супутня терапія	Немає даних/дані відсутні.
16. Кінцеві точки ефективності	Частота резус-антитіл при подальшому лікарському нагляді
17. Кінцеві точки безпеки	Немає даних/дані відсутні.
18. Статистичні методи	Немає даних/дані відсутні.
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса, інше)	Резонатив вводили 665 резус-негативним жінкам, які народили резус-позитивних сумісних за групою крові чи несумісних за групою крові немовлят.
20. Показники ефективності	Резус-антитіла при подальшому лікарському нагляді: у 1 із 665 (0,2%)
21. Показники безпеки	Повідомлень про побічні ефекти не надходило.
22. Висновок (отримані результати)	Лише у 1 жінки були виявлені резус-антитіла через 6 місяців після пологів, тобто частота резус-імунізації становила 0,15%. Одна резус-імунізація (0,2%) виникла у 520 жінок, які народили резус-позитивних сумісних за групою крові дітей. Тридцять чотири жінки мали повторну вагітність. Тридцять дві жінки народили резус-позитивних дітей. У жодному з цих випадків не було виявлено резус-антитіл при пологах.
Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва)	/підписано/ 20 квітня 2021 року
	(підпис)
	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. (повна назва)

Цей переклад виконаний перекладачем Іриною Миколаївною

Представник заявника



Паршиков Д.І.

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Rhesonativ 750IU
2. Applicant	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria
3. Manufacturer	Octapharma AB Lars Forssell's gata 23, 112 75 Stockholm Sweden (in bulk, primary packing, quality control, batch release) Octapharma Dessau GmbH Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany (visual inspection, labelling, secondary packing)
4. Conducted studies:	■ yes no if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Solution for injection, 750 IU/ml human anti-D immunoglobulin in 2 ml (300 µg)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	Postpartum Prophylaxis with 250 µg of Anti-D Code number: Study 3
6. Clinical trial phase	Not applicable
7. Clinical trial time frame	from 1968 to 1972
8. Countries where the clinical trial was conducted	Sweden
9. Number of subjects	N=917 (1,579)
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	Efficacy, Safety
11. Clinical trial design	Non-randomised and non-controlled study, open labelled
12. Key inclusion criteria	PPP Rh-negative woman, given birth to Rh-positive child
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Rhesonativ 250 µg i.m. single dose
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	Not applicable.
16. Efficacy endpoints	Frequency of Rh-antibodies at follow-up
17. Safety endpoints	Not applicable.

18. Statistical methods	Not applicable.
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	1579 Rh–negative primi- and multigravidae who had given birth to Rh–positive infants were investigated.
20. Efficacy outcomes	Rh-antibodies at follow-up : 3 out of 904 (0.3%)
21. Safety outcomes	None adverse events reported.
22. Conclusion (findings)	In 917 Rh–negative primi- and multigravidae who had given birth to Rh–positive infants irrespective of the ABO-constellation, a serological follow-up was performed 6 months after delivery. In 8 women Rh–antibodies were detected at 6 months follow-up, but of these had already 5 Rh–antibodies at delivery. Consequently, 3 women (0.3%) had new Rh–antibodies.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	20. APR. 2021
	_____ (signature) Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H _____ (full name)

Звіт по клінічному випробуванню

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	Резонатив / <i>Rhesonativ 750 IU</i>
2. Заявник	Октафарма Фармацевтика Produktionsges m.b.H. Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Оберлааср Штрассе 235, 1100 Відень, Австрія Oberlaaerstrasse 235, 1100 Vienna, Austria
3. Виробник	<i>Виробник, відповідальний за виробництво за повним циклом, за виключенням вторинної упаковки</i> Октафарма АБ/Оctapharma АВ Ларс Форсселле гата 23, Стокгольм, 11275, Швеція/ Lars Forssells gata 23, Stockholm, 11275, Sweden <i>Виробник, відповідальний за вторинне пакування</i> Октафарма Дессау ГмбХ/ Octapharma Dessau GmbH Отто-Рейтер-Штрассе 3, Дессау-Росслау, Саксонія-Анхальт, 06847, Німеччина/ Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany
4. Проведені дослідження:	■ так ні якщо ні, надати обґрунтування
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося проведення	Розчин для ін'єкцій, 750 МО/мл анти-резусного (anti-D) імуноглобуліну людини в 2 мл (300 мкг)
5. Повна назва клінічного випробування, номер коду клінічного випробування	Післяпологова профілактика 250 мкг антирезусного препарату Номер коду: Дослідження 3
6. Фаза клінічного випробування	Немає даних/дані відсутні.
7. Період проведення клінічного випробування	з 1968 по 1972
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Швеція
9. Кількість суб'єктів	N = 917 (1,579)
10. Первинна та вторинна цілі клінічного випробування	Ефективність, безпека
11. План клінічного випробування	Нерандомізоване, неконтрольоване, відкрите дослідження

12. Основні критерії включення	PPP Резус-негативна жінка, яка народила резус-позитивну дитину
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб введення, дозування	Резонатив 250 мкг внутрішньом'язово однократна доза
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, концентрація	Немає даних/дані відсутні.
15. Супутня терапія	Немає даних/дані відсутні.
16. Кінцеві точки ефективності	Частота резус-антитіл при подальшому лікарському нагляді
17. Кінцеві точки безпеки	Немає даних/дані відсутні.
18. Статистичні методи	Немає даних/дані відсутні.
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса, інше)	Досліджували 1579 резус-негативних жінок, вагітних перший раз, і жінок, вагітних повторно, які народили резус-позитивних немовлят.
20. Показники ефективності	Резус-антитіла при подальшому лікарському нагляді: у 3 із 904 (0,3%)
21. Показники безпеки	Повідомлень про побічні ефекти не надходило.
22. Висновок (отримані результати)	У 917 резус-негативних жінок, вагітних перший раз, і жінок, вагітних повторно, які народили резус-позитивних немовлят незалежно від групи крові, проводилося серологічне дослідження з подальшим наглядом через 6 місяців після пологів. У 8 жінок резус-антитіла були виявлені протягом 6-ти місячного подальшого нагляду, але з них 5 мали резус-антитіла при пологах. Відповідно, 3 жінки (0,3%) мали нові резус-антитіла.
Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва)	/підписано/ 20 квітня 2021 року
	(підпис)
	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. (повна назва)

Цей переклад виконаний перекладачем Іриною Миколаївною

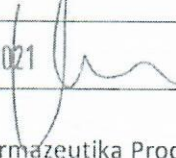
Представник заявника



Паршиков Д.І.

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Rhesonativ 750IU
2. Applicant	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria
3. Manufacturer	Octapharma AB Lars Forssells gata 23, 112 75 Stockholm Sweden (in bulk, primary packing, quality control, batch release) Octapharma Dessau GmbH Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany (visual inspection, labelling, secondary packing)
4. Conducted studies:	■ yes no if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Solution for injection, 750 IU/ml human anti-D immunoglobulin in 2 ml (300 µg)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	Rh -Antibodies in Woman Receiving Immunoprophylaxis against Rh-immunization Code number: Study 1
6. Clinical trial phase	Not applicable
7. Clinical trial time frame	from 1969 to 1970
8. Countries where the clinical trial was conducted	Norway
9. Number of subjects	N=1,937
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	Efficacy, Safety
11. Clinical trial design	Non-randomised and non-controlled study, open labelled
12. Key inclusion criteria	PPP Rh-negative woman, Given birth to Rh-positive child
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Anti-D Gammaglobulin KABI 250 µg i.m. single dose
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	Not applicable.

16. Efficacy endpoints	Frequency of Rh-antibodies at follow-up
17. Safety endpoints	Not applicable.
18. Statistical methods	Not applicable.
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	1937 Rh-negative primi- and multigravidae who had given birth to Rh-positive infants irrespective of the ABO-constellation
20. Efficacy outcomes	Rh-antibodies at follow-up : 7 out of 1,937 (0.4%)
21. Safety outcomes	None adverse events reported.
22. Conclusion (findings)	In 7 women (0.4%) Rh-antibodies were detected 6 months after delivery. However, 1 of these 7 women had anti-D detectable only by the papain technique 6 months after delivery but not 3 to 4 weeks later. No subsequent deliveries with Rh-positive infants were reported.

Applicant (Marketing Authorization Holder)	20. APR. 2021
	(signature) 
	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. _____ (full name)

Звіт по клінічному випробуванню

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	Резонатив / <i>Rhesonativ 750 IU</i>
2. Заявник	Октафарма Фармацевтика Produktionsges m.b.H. Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Оберлааер Штрассе 235, 1100 Відень, Австрія Oberlaaerstrasse 235, 1100 Vienna, Austria
3. Виробник	<i>Виробник, відповідальний за виробництво за повним циклом, за виключенням вторинної упаковки</i> Октафарма АБ/Octapharma AB Ларе Форсселле гата 23, Стокгольм, 11275, Швеція/ Lars Forssells gata 23, Stockholm, 11275, Sweden <i>Виробник, відповідальний за вторинне пакування</i> Октафарма Дессау ГмбХ/ Octapharma Dessau GmbH Отто-Рейтер-Штрассе 3, Дессау-Росслау, Саксонія-Анхальт, 06847, Німеччина/ Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany
4. Проведені дослідження:	■ так ні якщо ні, надати обґрунтування
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося проведення	Розчин для ін'єкцій, 750 МО/мл анти-резусного (anti-D) імуноглобуліну людини в 2 мл (300 мкг)
5. Повна назва клінічного випробування, номер коду клінічного випробування	Резус-антитіла у жінок, які отримують імунопрофілактику резус-негативної імунізації Номер коду: Дослідження I
6. Фаза клінічного випробування	Немає даних/дані відсутні.
7. Період проведення клінічного випробування	з 1969 по 1970
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Норвегія
9. Кількість суб'єктів	N = 1,937
10. Первинна та вторинна цілі клінічного випробування	Ефективність, безпека
11. План клінічного випробування	Нерандомізоване, неконтрольоване, відкрите дослідження

12. Основні критерії включення	PPP Резус-негативна жінка, яка народила резус-позитивну дитину
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб введення, дозування	Анти-резусний гамаглобулін КАВІ 250 мкг внутрішньом'язово однократна доза
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, концентрація	Немає даних/дані відсутні.
15. Супутня терапія	Немає даних/дані відсутні.
16. Кінцеві точки ефективності	Частота резус-антитіл при подальшому лікарському нагляді
17. Кінцеві точки безпеки	Немає даних/дані відсутні.
18. Статистичні методи	Немає даних/дані відсутні.
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса, інше)	1937 резус-негативних жінок, вагітних перший раз, і жінок, вагітних повторно, які народили резус-позитивних немовлят незалежно від групи крові
20. Показники ефективності	Резус-антитіла при подальшому лікарському нагляді: у 7 із 1,937 (0,4%)
21. Показники безпеки	Повідомлень про побічні ефекти не надходило.
22. Висновок (отримані результати)	У 7 жінок (0,4%) резус-антитіла були виявлені через 6 місяців після пологів. Проте, у 1 із цих 7 жінок анти-резус був виявлений папаїновим методом через 6 місяців після пологів, але не пізніше 3-4 тижнів. Ні про які пологи з резус-позитивними немовлятами не повідомлялося.
Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва)	/підписано/ 20 квітня 2021 року
	(підпис)
	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. (повна назва)

Цей переклад виконаний перекладачем Уляною Арною Миколаївною

Представник заявника



Паршиков Д.І.

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Rhesonativ 750IU
2. Applicant	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Oberlaaerstrasse 235 1100 Vienna Austria
3. Manufacturer	Octapharma AB Lars Forssells gata 23, 112 75 Stockholm Sweden (in bulk, primary packing, quality control, batch release) Octapharma Dessau GmbH Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany (visual inspection, labelling, secondary packing)
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, provide rationale
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Solution for injection, 750 IU/ml human anti-D immunoglobulin in 2 ml (300 µg)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	Pharmacokinetics of 250 µg anti-D IgG in the third trimester of pregnancy: an observational study. Code number: Study 10
6. Clinical trial phase	Not applicable
7. Clinical trial time frame	from [not reported] through ≤2011
8. Countries where the clinical trial was conducted	Sweden
9. Number of subjects	Healthy Rhesus D (RhD)-negative pregnant women with an RHD-positive fetus N=16
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	Pharmacokinetics.
11. Clinical trial design	Prospective, open labelled, observational study.
12. Key inclusion criteria	Not applicable.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	250µg Rhesonativ® (batch C006A8708; Octapharma) i.m. single dose
14. Comparator, dose, method of administration,	Not applicable.

strength	
15. Concomitant therapy	Not applicable.
16. Efficacy endpoints	Plasma concentrations of anti-D immunoglobulin in pregnant women after a single intramuscular injection of 250µg anti-D (Rhesonativ®) at gestational age 28–30 weeks.
17. Safety endpoints	Not applicable.
18. Statistical methods	Not applicable.
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	F=16; age: 21 -38 years; BW day 0: 60-104 kg
20. Efficacy outcomes	The maximal plasma concentration of anti-D was usually seen at 3–10 days postinjection, with a median value of 25 ng/mL. The half-life varied between individuals, with a median of 23 days. Detectable levels of anti-D IgG were found within two weeks of parturition in 11 of 12 women.
21. Safety outcomes	Not applicable.
22. Conclusion (findings)	The preparation of anti-D immunoglobulin used in the present study, if administrated in pregnancy week 28–30, is associated with detectable levels of anti-D in most women at the time of delivery. Although the half-time is 23 days, it is uncertain whether all mothers have adequate anti-D concentrations at term.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	<p>20. APR 2021</p> <p>(signature)</p> <p>Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H</p> <p>(full name)</p>

Звіт по клінічному випробуванню

1. Назва лікарського препарату (номер реєстраційного свідоцтва, якщо є)	Резонатив / <i>Rhesonativ 750 IU</i>
2. Заявник	Октафарма Фармацевтика Produktionsges m.b.H. Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Оберлааер Штрассе 235, 1100 Відень, Австрія Oberlaaerstrasse 235, 1100 Vienna, Austria
3. Виробник	<i>Виробник, відповідальний за виробництво за повним циклом, за виключенням вторинної упаковки</i> Октафарма АБ/Octapharma AB Ларе Форсселлс гата 23, Стокгольм, 11275, Швеція/ Lars Forssells gata 23, Stockholm, 11275, Sweden <i>Виробник, відповідальний за вторинне пакування</i> Октафарма Дессау ГмбХ/ Octapharma Dessau GmbH Отто-Рейтер-Штрассе 3, Дессау-Росслау, Саксонія-Анхальт, 06847, Німеччина/ Otto-Reuter-Strasse 3, Dessau-Rosslau, Sachsen-Anhalt, 06847, Germany
4. Проведені дослідження:	■ так ні якщо ні, надати обґрунтування
1) тип лікарського препарату, по якому проводилася реєстрація або планувалося проведення	Розчин для ін'єкцій, 750 МО/мл анти-резусного (anti-D) імуноглобуліну людини в 2 мл (300 мкг)
5. Повна назва клінічного випробування, номер коду клінічного випробування	Фармакокінетика 250 мкг анти-резусного імуноглобуліну G (IgG) в третьому триместрі вагітності: наглядове дослідження. Номер коду: Дослідження 10
6. Фаза клінічного випробування	Немає даних/дані відсутні.
7. Період проведення клінічного випробування	з [не повідомляється] по ≤ 2011
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Швеція
9. Кількість суб'єктів	Здорові вагітні жінки, які мають негативний резус-фактор (RhD), з резус-позитивними плодами N = 16
10. Первинна та вторинна цілі клінічного випробування	Фармакокінетика.

11. План клінічного випробування	Проспективне, відкрите, наглядове дослідження.
12. Основні критерії включення	Немає даних/дані відсутні.
13. Досліджуваний лікарський препарат, спосіб введення, дозування	250 мкг препарату Резонатив® (серія C006A8708; Октафарма/Octapharma) внутрішньом'язово однократна доза
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, концентрація	Немає даних/дані відсутні.
15. Супутня терапія	Немає даних/дані відсутні.
16. Кінцеві точки ефективності	Концентрації анти-резусного імуноглобуліну в плазмі крові у вагітних жінок після однократної внутрішньом'язової ін'єкції 250 мкг анти-D (Резонатив®) при терміні вагітності 28-30 тижнів.
17. Кінцеві точки безпеки	Немає даних/дані відсутні.
18. Статистичні методи	Немає даних/дані відсутні.
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса, інше)	Жін. = 16; вік: 21 – 38 років; маса тіла (BW) день 0: 60 – 104 кг.
20. Показники ефективності	Максимальна концентрація анти-D в плазмі крові зазвичай спостерігалася на 3 – 10 день після ін'єкції, при цьому середнє значення становило 25 нг/мЛ. Період напів-виведення коливався у осіб і становив в середньому 23 дні. Рівні анти-резусного імуноглобуліну G (IgG), що виявляються, були отримані протягом двох тижнів пологів у 11 із 12 жінок.
21. Показники безпеки	Немає даних/дані відсутні.
22. Висновок (отримані результати)	Препарат анти-резусного імуноглобуліну, що використовувався в цьому дослідженні, при введенні його на тижні вагітності 28 – 30, пов'язаний із рівнями анти-D, що виявляються, у більшості жінок під час пологів. Незважаючи на те, що період напів-виведення становить 23 дні, не відомо, чи всі матері мають відповідні анти-D концентрації в термін.
Заявник (Власник реєстраційного свідоцтва)	/підписано/ 20 квітня 2021 року (підпис) Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. (повна назва)

Цей переклад виконаний перекладачем Ліза Григоро Миколаївною

Представник заявника



Паршиков Д.І.