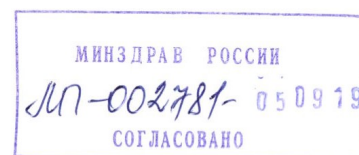


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РЕЗОГАМ® Н
раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 1500 МЕ (300 мкг)/2 мл
СиЭсЭл Беринг АГ, Швейцария

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « 05 » 05 09 19 20 г.



Старая редакция			Новая редакция		
СОСТАВ*			СОСТАВ*		
Наименование компонентов	Количество		Наименование компонентов	Количество	
	в 1 мл	в 2 мл (в заполненном шприце)		в 1 мл	в 2 мл (в заполненном шприце)
<i>Действующее вещество:</i>			<i>Действующее вещество:</i>		
Иммуноглобулин человека антирезус Rho(D)	750 ME (150 мкг)	1500 ME (300 мкг)	Иммуноглобулин человека антирезус Rho(D)	750 ME (150 мкг)	1500 ME (300 мкг)
<i>Вспомогательные вещества:</i>			<i>Вспомогательные вещества:</i>		
Альбумин человека	10 мг	20 мг	Альбумин человека	10 мг	20 мг
Глицин	20,6 мг	41,2 мг	Глицин	20,6 мг	41,2 мг
Натрия хлорид	Не более 0,250 ммоль	Не более 0,500 ммоль	Натрия хлорид	Не более 0,250 ммоль	Не более 0,500 ммоль
Уксусная кислота	q.s. до pH=5,2	q.s. до pH=5,2	Уксусная кислота	q.s. до pH=5,2	q.s. до pH=5,2
Вода для инъекций	q.s. до 1 мл	q.s. до 2 мл	Вода для инъекций	q.s. до 1 мл	q.s. до 2 мл
*Резогам® Н содержит не более 30 мг/мл белков плазмы человека, из которых 10 мг/мл альбумин человека (стабилизатор), не менее 95 % других белков составляют иммуноглобулины IgG; содержание IgA не более 5 мкг/мл.			*Резогам® Н содержит не более 30 мг/мл белков плазмы человека, из которых 10 мг/мл альбумин человека (стабилизатор), не менее 95 % других белков составляют иммуноглобулины IgG; содержание IgA не более 5 мкг/мл. Содержание натрия в 1 шприце препарата Резогам® Н составляет не более 11,5 мг (не более 0,5 ммоль).		

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Фармакодинамика Резогам® Н содержит специфические антитела класса IgG против резус-антигенов Rho(D) эритроцитов человека. Во время беременности и, особенно в период родов, эритроциты плода могут попасть в кровяное русло матери. Если женщина резус-отрицательная, а плод резус-положительный, женщина может быть иммунизирована резус-антигеном, в результате чего у нее вырабатываются антирезусные антитела, которые проходят через плаценту и могут вызвать гемолитическую болезнь новорожденного. Пассивная иммунизация иммуноглобулином человека антирезус предотвращает резус-иммунизацию в более чем 99 % случаев при условии, если достаточная доза иммуноглобулина антирезус вводится заблаговременно, перед тем как начнется воздействие резус-положительных эритроцитов плода. Механизм, с помощью которого иммуноглобулин человека антирезус подавляет иммунизацию к резус-положительным эритроцитам, неизвестен. Подавление может быть связано с выведением эритроцитов из кровяного русла до того, как они достигнут иммунокомпетентных участков, или же возможно существование более сложных механизмов, включающих распознавание чужеродных антигенов и презентацию антигенов	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Фармакодинамика Резогам® Н содержит специфические антитела класса IgG против резус-антигенов Rh (D) эритроцитов человека. Во время беременности и, особенно в период родов, эритроциты плода могут попасть в кровяное русло матери. Если женщина резус-отрицательная, а плод резус-положительный, женщина может быть иммунизирована резус-антигеном, в результате чего у нее вырабатываются антирезусные антитела, которые проходят через плаценту и могут вызвать гемолитическую болезнь новорожденного. Пассивная иммунизация иммуноглобулином человека антирезус предотвращает резус-иммунизацию в более чем 99 % случаев при условии, если достаточная доза иммуноглобулина антирезус вводится заблаговременно, перед тем как начнется воздействие резус-положительных эритроцитов плода. Механизм, с помощью которого иммуноглобулин человека антирезус подавляет иммунизацию к резус-положительным эритроцитам, неизвестен. Подавление может быть связано с выведением эритроцитов из кровяного русла до того, как они достигнут иммунокомпетентных участков, или же возможно существование более сложных механизмов, включающих распознавание чужеродных антигенов и презентацию антигенов
--	---

соответствующими клетками на соответствующих структурах при наличии или в отсутствие антитела. Фармакокинетика Поддающиеся измерению показатели содержания антител можно получить приблизительно через 4 часа после внутримышечного введения. Максимальная концентрация в сыворотке крови обычно достигается через 5 дней. После внутривенного введения поддающиеся измерению показатели содержания антител определяются сразу же после инъекции. Период полувыведения иммуноглобулина человека антирезус составляет 3–4 недели. Период полувыведения может варьироваться от пациента к пациенту. Средний период полувыведения из кровообращения у беременных женщин с нормальным уровнем IgG составил 17 дней. IgG и комплексы с IgG разрушаются в клетках ретикулоэндотелиальной системы.	соответствующими клетками на соответствующих структурах при наличии или в отсутствие антитела. Фармакокинетика Поддающиеся измерению показатели содержания антител можно получить приблизительно через 4 часа после внутримышечного введения. Максимальная концентрация в сыворотке крови обычно достигается через 5 дней. После внутривенного введения поддающиеся измерению показатели содержания антител определяются сразу же после инъекции. Период полувыведения иммуноглобулина человека антирезус составляет 3–4 недели. Период полувыведения может варьироваться от пациента к пациенту. Средний период полувыведения из кровообращения у беременных женщин с нормальным уровнем IgG составил 17 дней. IgG и комплексы с IgG разрушаются в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Данные по эффективности, безопасности и фармакокинетике препарата Резогам® Н подтверждены результатами трех клинических исследований с участием беременных женщин. В одном клиническом исследовании препарат Резогам® Н был введен в дозе 200 мкг (1000 ME) после родов 139 участницам, выполнившим условия протокола. В двух других клинических исследованиях препарат Резогам® Н вводили в дозе 300 мкг (1500 ME) до родов 408 участницам,
---	--

	выполнившим условия протокола, и дополнительно после родов 256 участницам, родившим Rh(D)-положительных детей. Ни у одной из беременных женщин, включенных в эти исследования, не появились антитела к Rh(D) антигену. В клинических исследованиях препарата Резогам® Н 300 мкг (1500 ME) 207 участниц, выполнивших условия протокола, получили до родов Резогам® Н в дозе 300 мкг (1500 ME) внутривенно, а 201 участница, выполнившая условия протокола, получила препарат внутримышечно. Более чем в 99 % случаев был использован один и тот же метод введения препарата до и после родов.
--	--

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Дозы иммуноглобулина человека антирезус определяют на основании степени воздействия резус-положительных эритроцитов и положения, что 0,5 мл резус-положительных эритроцитов или 1 мл резус-положительной крови нейтрализуются приблизительно 10 мкг (50 МЕ) иммуноглобулина человека антирезус. На основании клинических исследований препарата Резогам® Н рекомендованы следующие схемы дозирования, однако при использовании данного препарата в каждой отдельно взятой стране следует опираться на местные руководства для медицинских работников по использованию иммуноглобулина человека антирезус для внутривенного и внутримышечного введения. Профилактика резус-положительной иммунизации резус-отрицательных женщин, не сенсибилизированных к антигену Rho(D) • дородовая профилактика: рекомендуется введение однократной дозы 300 мкг (1500 МЕ) внутривенно или внутримышечно в срок с 28-й по 30-ю неделю беременности; • профилактика осложнений беременности: необходимо введение однократной дозы 300 мкг внутривенно или внутримышечно как можно раньше в течение 72 часов	СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Дозы иммуноглобулина человека антирезус определяют на основании степени воздействия резус-положительных эритроцитов и положения, что 0,5 мл резус-положительных эритроцитов или 1 мл резус-положительной крови нейтрализуются приблизительно 10 мкг (50 МЕ) иммуноглобулина человека антирезус. На основании клинических исследований препарата Резогам® Н рекомендованы следующие схемы дозирования, однако при использовании данного препарата в каждой отдельно взятой стране следует опираться на местные руководства для медицинских работников по использованию иммуноглобулина человека антирезус для внутривенного и внутримышечного введения. <u>Профилактика резус-положительной иммунизации резус-отрицательных женщин, не сенсибилизированных к антигену Rho(D)</u> • дородовая профилактика: рекомендуется введение однократной дозы 300 мкг (1500 МЕ) внутривенно или внутримышечно в срок с 28-й по 30-ю неделю беременности. Если срок беременности больше, следует не отказываться от применения препарата, а ввести его как можно раньше. • профилактика осложнений беременности: необходимо введение однократной дозы 300 мкг (1500 МЕ)
--	--

после выявления осложнения. Резогам® Н должен быть введен даже, если 72-часовой лимит превышен. При необходимости допускается последующее введение Резогам® Н с интервалом 6-12 недель до начала родов; • послеродовая профилактика: для внутривенного введения достаточной является доза 200 мкг (1000 МЕ). Если препарат вводится внутримышечно, рекомендуется введение его в дозе от 200 мкг (1000 МЕ) до 300 мкг (1500 МЕ). При послеродовой профилактике Резогам® Н необходимо вводить как можно раньше в течение первых 72 часов после родов. В случае, если препарат не удалось ввести в первые 72 часа после родов, препарат все равно следует ввести после родов как можно скорее. Послеродовая профилактика с введением препарата должна быть проведена даже в том случае, если была сделана дородовая профилактика и даже, если в сыворотке крови матери наблюдается остаточная активность препарата от дородовой профилактики. В случае подозрения на попадание значительного объема крови от плода к матери (более 4 мл (встречается у 0,7–0,8 % женщин)), например, в случае анемии плода или внутриутробной смерти плода, объем должен быть определен наиболее подходящим методом, например,	внутривенно или внутримышечно как можно раньше в течение 72 часов после выявления осложнения. Резогам® Н должен быть введен даже, если 72-часовой лимит превышен. При необходимости допускается последующее введение Резогам® Н с интервалом 6-12 недель до начала родов; • послеродовая профилактика: рекомендуется введение однократной дозы 300 мкг (1500 МЕ) внутривенно или внутримышечно. При послеродовой профилактике Резогам® Н необходимо вводить как можно раньше в течение первых 72 часов после родов. В случае, если препарат не удалось ввести в первые 72 часа после родов, препарат все равно следует ввести после родов как можно скорее. Послеродовая профилактика с введением препарата должна быть проведена даже в том случае, если была сделана дородовая профилактика и даже, если в сыворотке крови матери наблюдается остаточная активность препарата от дородовой профилактики. В случае подозрения на попадание значительного объема крови от плода к матери (объем кровообмена более 4 мл эритроцитов плода), например, в случае анемии плода или внутриутробной смерти плода, объем должен быть определен наиболее подходящим методом, например, при
---	--

при помощи теста Клейхауэра-Бетке (Kleihauer-Betke) или методом поточной цитометрии, позволяющей специфично определять Rho(D) положительные эритроциты, и должны быть введены дополнительные дозы иммуноглобулина человека антирезус из следующего расчета: 20 мкг (100 ME) на 1 мл эритроцитов плода. <u>Переливание несовместимой крови или препаратов крови</u> Рекомендуемая доза составляет 20 мкг (100 ME) иммуноглобулина человека антирезус на 2 мл перелитой резус-положительной крови или на 1 мл эритроцитарной массы. Требуемая доза должна быть определена специалистом по переливанию крови. Контрольные тесты на Rho(D) положительные эритроциты должны проводиться каждые 48 часов с дальнейшим введением иммуноглобулина человека антирезус до полного выведения Rho(D) положительных эритроцитов из циркуляции. Рекомендуется внутривенный путь введения, поскольку он позволяет немедленно достичь требуемого значения концентрации иммуноглобулина человека антирезус в плазме крови. При внутримышечном введении следует вводить большие дозы препарата в течение нескольких дней. Если при переливании объем несовместимой крови составил более 300 мл, достаточно ввести максимальную дозу	помощи теста Клейхауэра-Бетке (Kleihauer-Betke) с кислотным элюированием для определения фетального гемоглобина (HbF) или методом проточной цитометрии, позволяющей специфично определять Rho(D) положительные эритроциты, и должны быть введены дополнительные дозы иммуноглобулина человека антирезус из следующего расчета: 10 мкг (50 ME) на 0,5 мл эритроцитов плода или на 1 мл крови плода. <u>Лечение резус-отрицательных пациентов после переливания несовместимой резус-положительной крови или препаратов, содержащих эритроциты</u> Рекомендуемая доза составляет 10 мкг (50 ME) иммуноглобулина человека антирезус на 0,5 мл перелитого концентрата эритроцитов или 10 мкг (50 ME) на 1 мл перелитой крови. Требуемая доза должна быть определена специалистом по переливанию крови. Контрольные тесты на Rho(D) положительные эритроциты должны проводиться каждые 48 часов с дальнейшим введением иммуноглобулина человека антирезус до полного выведения Rho(D) положительных эритроцитов из циркуляции. Рекомендуется внутривенный путь введения, поскольку он позволяет немедленно достичь требуемого значения концентрации иммуноглобулина человека антирезус в плазме крови. При внутримышечном введении
--	--

иммуноглобулина человека антирезус, равную 3000 мкг (15000 ME).

Способ применения

Перед применением Резогам® Н следует выдержать в течение нескольких минут при комнатной температуре. Раствор должен быть прозрачным или слабо опалесцирующим. Не используйте раствор в случае помутнения или выпадения осадка.

Резогам® Н можно вводить внутривенно медленно или внутримышечно. В случае геморрагических расстройств, когда внутримышечные инъекции противопоказаны, Резогам® Н следует вводить внутривенно. Если требуется ввести внутримышечно большие дозы (> 5 мл), рекомендуется вводить их дробно и в разные места.

У пациентов с индексом массы тела ≥ 30 следует рассматривать возможность внутривенного введения препарата в связи с возможным риском отсутствия эффективности при его внутримышечном введении.

следует вводить большие дозы препарата в течение нескольких дней. Если при переливании объем несовместимой крови составил более 300 мл, достаточно ввести максимальную дозу иммуноглобулина человека антирезус, равную 3000 мкг (15000 ME). Однако в связи с повышенным риском гемолиза рекомендуется не превышать дозу 3000 мкг (15000 ME).

Рекомендации по дозам, применяемым для профилактики Rh(D) изоиммунизации, представлены в следующей таблице:

Показание к применению	Время введения	Доза
Дородовая профилактика		
Плановая дородовая профилактика	На 28-30 неделе беременности	300 мкг (1500 ME) однократно
Дородовая профилактика осложнений беременности	В течение 72 ч после возникновения осложнения	300 мкг (1500 ME) однократно†
Послеродовая профилактика	В течение 72 ч после родов	300 мкг (1500 ME) однократно†
Подозрение на попадание значительного объема крови от плода к матери (объем кровообмена)	В течение 72 ч после возникновения осложнения	300 мкг (1500 ME) однократно плюс: • 10 мкг (50 ME) на 0,5 мл эритроцитов плода или

	более 4 мл эритроцитов плода)		• 10 мкг (50 ME) на 1 мл крови плода
	Лечение резус-отрицательных пациентов после переливания несовместимой резус-положительной крови или препаратов, содержащих эритроциты	В течение 72 ч после переливания	• 10 мкг (50 ME) на 0,5 мл перелитого концентрата эритроцитов или • 10 мкг (50 ME) на 1 мл перелитой крови
†Может потребоваться повышение дозы препарата Резогам® Н, если пациент получил более 15 мл Rh(D)-положительных эритроцитов. В этом случае соблюдайте рекомендации по дозированию при попадании значительного объема крови от плода к матери. <i>Способ применения</i> Для внутривенного или внутримышечного введения. Перед применением Резогам® Н следует выдержать в течение нескольких минут при комнатной температуре (около 25° С). Раствор должен быть прозрачным или слабо опалесцирующим. Не используйте раствор в случае помутнения или выпадения осадка. Резогам® Н можно вводить внутривенно медленно или внутримышечно. В случае геморрагических расстройств, когда			

	внутримышечные инъекции противопоказаны, Резогам® Н следует вводить внутривенно. Если требуется ввести внутримышечно большие дозы (> 5 мл), рекомендуется вводить их дробно и в разные места. У пациентов с индексом массы тела ≥ 30 следует рассматривать возможность внутривенного введения препарата в связи с возможным риском отсутствия эффективности при его внутримышечном введении.
--	---

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов (классификацией MedDRA) и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Частота встречаемости нежелательных реакций

Классификация нежелательных реакций в соответствии с поражением органов и систем органов (MedDRA)	Клинические проявления	Категория частоты встречаемости
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность, анафилактический шок	Редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Нечасто

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов (классификацией MedDRA) и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Частота встречаемости нежелательных реакций

Классификация нежелательных реакций в соответствии с поражением органов и систем органов (MedDRA)	Нежелательные реакции	Категория частоты встречаемости
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность, анафилактический шок	Редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Нечасто

Нарушения со стороны сердца	Тахикардия	Редко	Нарушения со стороны сердца	Тахикардия	Редко
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия	Редко	Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия	Редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Редко	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, рвота	Редко	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, рвота	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожные реакции, эритема, зуд	Нечасто	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожные реакции, эритема, зуд	Нечасто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительных тканей	Артралгия	Редко	Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительных тканей	Артралгия	Редко
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Лихорадка, чувство дискомфорта, озноб	Нечасто	Общие расстройства и нарушения в месте введения	Лихорадка, чувство дискомфорта, озноб	Нечасто
	В месте введения: отек, боль, эритема, уплотнение, ощущение жара, зуд, сыпь	Редко		В месте введения: отек, боль, эритема, уплотнение, ощущение жара, зуд, сыпь	Редко

Были получены спонтанные отчеты о тяжелом внутрисосудистом гемолизе при внутривенном введении иммуноглобулина человека антирезус Rho(D) пациентам с иммунной тромбоцитопенической пурпурой. Были зарегистрированы случаи гемолиза, приведшие к смертельному исходу. Точная частота развития этой нежелательной реакции неизвестна.	Были получены спонтанные отчеты о тяжелом внутрисосудистом гемолизе при внутривенном введении иммуноглобулина человека антирезус Rho(D) пациентам с иммунной тромбоцитопенической пурпурой. Были зарегистрированы случаи гемолиза, приведшие к смертельному исходу. Точная частота развития этой нежелательной реакции неизвестна.
---	---

Директор по выводу препаратов на рынок и обеспечению качества по России и СНГ
Филиала Си Эс Эл Беринг Биотерапис ГмбХ



Сеньчукова Г. В.