

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 № 3

Дата внесения Изменения «__» 091120 20__ г.



Старая редакция	Новая редакция
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.	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Фармакодинамика Резогам® Н содержит специфические антитела класса IgG против резус-антигенов Rh(D) эритроцитов человека. Он также может содержать антитела к другим Rh-антигенам, например, анти-Rh(C) антитела. <u>Профилактика Rh(D)-изоиммунизации</u> 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. Данные по эффективности, безопасности и фармакокинетике препарата Резогам® Н подтверждены результатами трех клинических исследований с участием беременных женщин. В	Подавление может быть связано с выведением Rh(D)-положительных 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. <u>Профилактика Rh(D)-изоиммунизации</u> У Rh(D)-отрицательных здоровых добровольцев мужского пола в результате как внутривенного, так и
---	---

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.	внутримышечного введения препарата Резогам® Н в дозе 200 мкг (1000 ME) через 48 часов после инъекции Rh(D)-положительных эритроцитов в количестве 5 мл наблюдалось почти полное выведение Rh(D)-положительных эритроцитов в течение 24 часов. В то время как внутривенное введение препарата Резогам® Н приводило к мгновенному началу устранения Rh(D)-положительных эритроцитов. Начало процесса выведения Rh(D)-положительных эритроцитов при внутримышечном введении было отсрочено, так как анти-D IgG сначала должны были поступить в кровоток из области инъекции. В целом 70 % введенных Rh(D)-положительных эритроцитов было выведено через 2 часа после внутривенного введения препарата Резогам® Н. После внутримышечного введения такой же процент выведения Rh(D)-положительных эритроцитов был достигнут через 12 часов. Данные по эффективности, безопасности и фармакокинетике препарата Резогам® Н также 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. <u>Дети</u> Безопасность и эффективность лекарственного препарата Резогам® Н не были установлены в клинических исследованиях с участием детей, перенесших переливание несовместимой Rh(D)-положительной крови или других препаратов, содержащих Rh(D)-положительные эритроциты.
--	--

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 ME) 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 сенсibilизированных к антигену Rho(D)</u> • дородовая профилактика: рекомендуется введение однократной дозы 300 мкг (1500 ME) 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.	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 ME) 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 сенсibilизированных к антигену Rh (D)</u> • дородовая профилактика: рекомендуется введение однократной дозы 300 мкг (1500 ME) 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 ME)
--	--

• профилактика осложнений беременности: необходимо введение однократной дозы 300 мкг (1500 МЕ) 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 кровотока более 4 мл эритроцитов плода), например, в случае анемии плода	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 кровотока более 4 мл Rh(D) положительной крови плода), например, в случае анемии плода или внутриутробной смерти плода, объем должен быть определен наиболее подходящим методом,
---	--

или внутриутробной смерти плода, объем должен быть определен наиболее подходящим методом, например, при 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	например, при 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 Rh(D)-положительных эритроцитов плода или на 1 мл Rh(D)-положительной 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 Rh(D)-положительного концентрата эритроцитов или 10 мкг (50 ME) на 1 мл Rh(D)-положительной перелитой крови. Требуемая доза должна быть определена специалистом по переливанию крови. Контрольные тесты на Rh(D)-положительные эритроциты должны проводиться каждые 48 часов с дальнейшим введением иммуноглобулина человека антирезус до полного выведения Rh(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
---	--

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 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:			следует вводить большие дозы препарата в течение нескольких дней. Если при переливании объем несовместимой крови составил более 300 мл или более 150 мл Rh(D)-положительного концентрата эритроцитов, 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	Показание к применению	Время введения	Доза
Дородовая профилактика			Дородовая профилактика		
Плановая дородовая профилактика	На 28-30 неделе беременности	300 мкг (1500 ME) однократно	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†	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†	Послеродовая профилактика	В течение 72 ч после родов	300 мкг (1500 ME) однократно†
Подозрение на попадание значительного объема крови от плода к матери	В течение 72 ч после возникновения осложнения	300 мкг (1500 ME) однократно плюс: 10 мкг (50 ME) на 0,5 мл	Подозрение на попадание значительного объема крови от плода к матери	В течение 72 ч после возникновения осложнения	300 мкг (1500 ME) однократно плюс: 10 мкг (50 ME) на 0,5 мл Rh(D)-положительны

(объем кровотообмена более 4 мл эритроцитов плода)		эритроцитов плода или • 10 мкг (50 ME) на 1 мл крови плода	(объем кровотообмена более 4 мл эритроцитов плода)		х эритроцитов плода или • 10 мкг (50 ME) на 1 мл Rh(D)-положительной 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	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 Rh(D)-положительного концентрата эритроцитов - или • 10 мкг (50 ME) на 1 мл перелитой Rh(D)-положительной 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.			†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. Применение у детей и лиц пожилого возраста Так как в случае переливания несовместимой крови выбор доз зависит от объема перелитых Rh(D) положительной крови или Rh(D) положительного концентрата эритроцитов, считается, что рекомендуемая доза для детей и подростков (в		

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.	возрасте 0-18 лет) и для пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) не отличается от дозы для взрослых. Однако необходимую дозу следует определять по согласованию с гемотрансфузиологом. <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.
--	---

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ Взаимодействие с другими препаратами не изучалось. Информация, представленная в данном разделе, получена из литературных источников и действующих руководств. <u>Живые аттенуированные вирусные вакцины</u> Следует отложить активную иммунизацию живыми вирусными вакцинами (например, вакцинами против кори, краснухи, эпидемического паротита или ветряной оспы) на три месяца после последнего введения иммуноглобулина человека антирезус, поскольку возможно снижение эффективности живых вирусных вакцин. Если возникает необходимость во введении иммуноглобулина человека антирезус в период через 2–4 недели после введения живой вирусной вакцины, эффективность такой вакцинации может оказаться недостаточной. После инъекции иммуноглобулина транзиторное повышение пассивно перенесенных антител в крови пациентов может привести к ложноположительным результатам при проведении серологического исследования антител против эритроцитов, например, при постановке пробы Кумбса у новорожденных. Резогам® Н может содержать антитела к другим резус-антигенам, например, анти-Rh(C), которые могут определяться	ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ Взаимодействие с другими препаратами не изучалось. Информация, представленная в данном разделе, получена из литературных источников и действующих руководств. <u>Живые аттенуированные вирусные вакцины</u> Следует отложить активную иммунизацию живыми вирусными вакцинами (например, вакцинами против кори, краснухи, эпидемического паротита или ветряной оспы) на три месяца после последнего введения иммуноглобулина человека антирезус, поскольку возможно снижение эффективности живых вирусных вакцин. Если возникает необходимость во введении иммуноглобулина человека антирезус в период через 2–4 недели после введения живой вирусной вакцины, эффективность такой вакцинации может оказаться недостаточной. После инъекции иммуноглобулина транзиторное повышение пассивно перенесенных антител в крови пациентов может привести к ложноположительным результатам при проведении серологического исследования антител против эритроцитов, например, при постановке пробы Кумбса у новорожденных. Резогам® Н может содержать антитела к другим антигенам эритроцитов, например, A, B, Rh(C) и Rh(D), которые могут определяться чувствительными серологическими тестами на антитела к эритроцитам после введения препарата, например,
--	--

чувствительными серологическими методами после введения препарата.	антиглобулиновым тестом (реакцией Кумбса), в частности у Rh(D) положительных новорожденных, матерям которых проводили дородовую профилактику.
--	---

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



Сеньчукова Г. В.