МИНЗДРАВ РОССИИ
Р N003348/02-110419
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МОНАФРАМ®

Регистрационный номер: P N003348/02 от 08.05.2009

Торговое наименование: Монафрам®

Группировочное наименование: $F(ab')_2$ фрагменты антител моноклональных FRaMon

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения.

Состав:

в 1 мл раствора для внутривенного введения содержится:

действующее вещество:

$F(ab')_2$ фрагменты антител моноклональных FRaMon - 5 мг;

вспомогательные вещества:

натрия гидрофосфата дигидрат - 1,64 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат - 0,11 мг, натрия хлорид - 8,78 мг, вода для инъекций - до 1 мл.

Описание: прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство.

Код АТХ: B01AC.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Монафрам® представляет собой $F(ab')_2$ фрагменты мышиных моноклональных антител FRaMon против гликопротеиновых рецепторов фибриногена тромбоцитов – ГП IIb/IIIa (αIIbβ3-интегринов). Монафрам® относится к антиагрегантам – ингибиторам агрегации тромбоцитов. По механизму действия он является антагонистом ГП IIb/IIIa. Антагонисты ГП

IIb/IIIa – наиболее мощные антиагреганты, блокирующие конечную и ключевую стадию агрегации тромбоцитов – связывание фибриногена с его рецептором ГП IIb/IIIa с образованием межклеточных мостиков. Монафрам® препятствует взаимодействию ГП IIb/IIIa с фибриногеном и таким образом ингибирует агрегацию тромбоцитов.

При внутривенном болюсном введении в дозе 0,25 мг/кг массы тела Монафрам® у большинства пациентов (более 90 %) через 1 ч практически полностью ингибирует агрегационную активность тромбоцитов, измеряемую *ex vivo* по их способности к агрегации, индуцированной с помощью аденозиндифосфата (АДФ). В течение первых суток агрегационная активность тромбоцитов остается сниженной более чем на 70 %, а через 3 суток – приблизительно на 40 %. Способность тромбоцитов к агрегации полностью восстанавливается через 6 суток после введения препарата.

Связанный с тромбоцитами Монафрам® через 1 ч после введения оккупирует не менее 95 % ГП IIb/IIIa на поверхности циркулирующих тромбоцитов. В первые сутки оккупированными остается более 70 %, через 3 суток – 40-50 %, а через 6 суток - менее 20 % ГП IIb/IIIa. Степень ингибирования агрегационной активности тромбоцитов коррелирует с количеством заблокированных препаратом молекул ГП IIb/IIIa.

Результаты клинических и пострегистрационных исследований показали, что у пациентов с ишемической болезнью сердца, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с высоким риском тромботических осложнений, Монафрам® более чем в 3 раза (с 11,4 до 3,3 %) снижал количество неблагоприятных исходов (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, показания к повторной реваскуляризации) в течение 1 месяца после ЧКВ. Группу сравнения составили пациенты, которые не получали никаких антагонистов ГП IIb/IIIa. Применение препарата Монафрам® при проведении ЧКВ пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST приводило к снижению количества неблагоприятных исходов в течение 1 месяца более чем в 2,5 раза (с 19,2 до 7,4 %).

Фармакокинетика

Свободный присутствующий в плазме Монафрам® полностью выводится из кровотока в течение 12 ч, а связанный с тромбоцитами через 6-8 суток после введения.

Показания к применению

Применение Монафрама® рекомендуется в ряде клинических ситуаций у пациентов с ОКС, которым в качестве метода лечения выбрано проведение ЧКВ. Способ применения и дозировка препарата не зависят от конкретной формы ОКС.

Монафрам® применяется прежде всего при развитии во время проведении ЧКВ острой ситуации (*bail out*), связанной с формированием тромба в оперируемой артерии, а также при появлении феномена замедленного или отсутствующего кровотока (*slow reflow* или *no reflow*) в сосуде после успешной реваскуляризации. Такие случаи наблюдаются у 3-10 % всех пациентов с ОКС, подвергнутых ЧКВ.

Другим показанием для назначения Монафрама® являются случаи, когда ЧКВ проводится пациентам высокого риска (в частности, со сложным поражением коронарных артерий: поражение основного ствола левой коронарной артерии, один и более атеросклеротических стенозов типа С, многососудистые поражения), которые не получили совсем или получили низкую дозу ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов перед вмешательством. В этих случаях Монафрам® вводится за 10-30 мин до проведения ЧКВ и служит для профилактики острых и подострых тромбозов.

Монафрам® предназначен для применения вместе с ацетилсалициловой кислотой и нефракционированным гепарином.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Состояния, характеризующиеся повышенным риском геморрагических осложнений:

- желудочные или кишечные кровотечения, серьезные генитальные (за исключением менструальных кровотечений) и урологические кровотечения или другие выраженные патологические кровотечения в течение последних 6 недель;
- острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 2 лет или геморрагический инсульт в анамнезе;
- «большое» хирургическое вмешательство или тяжелая травма в течение последних 2 месяцев;
- геморрагический диатез в анамнезе;
- тромбоцитопения (менее 100 000 клеток/мкл);
- протромбиновое время (ПВ) более 1,2 от ПВ контрольной плазмы или международное нормализованное отношение (МНО) выше 2,0;
- внутричерепные заболевания (неоплазия, артериовенозная мальформация, аневризма), внутричерепные гематомы;
- васкулит;
- тяжелая артериальная гипертензия (систолическое АД выше 180 мм рт. ст. или диастолическое АД выше 110 мм рт. ст.) на фоне антигипертензивной терапии;

- гипертоническая или диабетическая ретинопатия;
- пункция некомпрессируемых сосудов;
- клинически значимая анемия;
- клинически значимая печеночная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
- подозрение на расслаивание аорты;
- травматичная сердечно-легочная реанимация;
- одновременное или запланированное применение другого ингибитора ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов для парентерального введения.

Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Детский возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует).

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Монафрам® с другими препаратами, влияющими на систему гемостаза: тромболитиками, пероральными антикоагулянтами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В связи с отсутствием достаточного клинического опыта применять препарат Монафрам® одновременно с низкомолекулярными гепаринами необходимо с осторожностью.

С осторожностью следует применять препарат Монафрам® при лечении пациентов в возрасте 80 лет и старше.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Клинических исследований по применению Монафрама® у беременных женщин не проводилось. Однако, исследования эмбриотоксических свойств препарата проводились на крысах с применением дозы, в 10 раз превышающей таковую, предназначенную для человека. В данных исследованиях было обнаружено, что Монафрам® несколько увеличивает пред- и постнатальную гибель эмбрионов, в связи с чем беременность следует считать противопоказанием к назначению препарата.

Период грудного вскармливания

Данные о проникновении Монафрама® в грудное молоко нет. Рекомендуется прекратить грудное вскармливание при необходимости применения препарата.

Способ применения и дозы

Монафрам® предназначен для применения у взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше.

Препарат Монафрам® вводится в периферическую или центральную вену в виде однократной болюсной инъекции (в течение около 3 мин) из расчета 0,25 мг/кг массы тела. Непосредственно перед внутривенным введением требуемая доза разводится физиологическим раствором (0,9 % раствором натрия хлорида) до 20 мл. Препарат должен быть введен сразу же после разведения. Неиспользованный препарат должен быть утилизирован в установленном порядке.

Монафрам® нельзя применять при нарушении целостности ампулы/флакона, помутнении раствора, появлении в нем нерастворимых частиц. При взятии препарата из ампул/флаконов и последующих манипуляциях следует избегать вспенивания раствора.

Применение в особых группах пациентов

Пациенты с нарушением функции печени и почек

Риск развития осложнений, связанных с формированием тромба, замедлением или остановкой кровотока в оперируемой артерии при проведении ЧКВ (ситуации *bail out, slow reflow* или *no reflow*), очевидно, превышает риск развития нарушений свертываемости крови и кровотечений, которые могут возникнуть при применении препарата Монафрам® у пациентов с нарушениями функции печени и почек. В случаях, когда Монафрам® применяется для профилактики острых и подострых тромбозов при проведении ЧКВ пациентам, которые не получили совсем или получили низкую дозу ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов перед вмешательством (см. раздел «Показания к применению»), следует особо тщательно оценить потенциальную пользу и возможные риски применения препарата.

Пациенты пожилого возраста

При лечении пациентов в возрасте 80 лет и старше препарат Монафрам® следует применять с осторожностью, учитывая в том числе, что у них весьма вероятно имеются нарушения функции печени и почек.

Повторное применение

Имеется опыт безопасного повторного применения препарата. Результаты клинических и пострегистрационных исследований показали, что частота выработки антител против Монафрама® не превышает 5%, причем их образование не связано с развитием аллергических реакций и других клинически выраженных побочных явлений.

Побочное действие

Большинство нежелательных реакций при применении Монафрама® связано с развитием нарушений со стороны кровеносной системы. Результаты клинических исследований и данные пострегистрационных наблюдений позволили сгруппировать нежелательные реакции в соответствии с поражением органов и тканей и частотой встречаемости, которая определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи).

Нарушения со стороны органов кроветворения:

часто: тромбоцитопения (клинически незначимое снижение количества тромбоцитов на 10-30 % в течение первых 3 суток после введения Монафрама® с последующей их нормализацией);

редко: снижение гематокрита, снижение количества эритроцитов, снижение гемоглобина, тяжелая тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

часто: выработка антител против Монафрама® при отсутствии развития аллергических реакций и других клинически выраженных побочных явлений.

Нарушения со стороны сосудов (см. раздел «Особые указания»)

часто: кровотечения (легкие кровотечения, включая кровотечения при доступе через бедренную артерию, подкожные гематомы в местах пункции сосудов, кровоточивость десен).

редко: тяжелые кровотечения, включая желудочно-кишечные и мочеполовые, в том числе приводящие к значимым изменениям количественного состава красной крови,

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

редко: кожная сыпь.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

редко: нежелательные явления в месте введения (например, крапивница).

Передозировка

Симптомы

Информация о случаях передозировки препарата Монафрам® отсутствует. При передозировке препарата возможно развитие кровотечений.

Лечение

Переливание плазмозамещающих растворов, а при необходимости компонентов крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Гепарин

Монафрам® стандартно применяется на фоне введения нефракционированного гепарина. Гепарин вводится перед началом ЧКВ в виде болюса из расчета 70 ед/кг массы тела, но суммарно не более 5000 ед. Активированное время свертывания (АВС) поддерживается в диапазоне от 200 до 300 сек и измеряется каждые 30 мин. При АВС менее 200 сек проводится дополнительное болюсное введение гепарина (по 20 ед/кг) вплоть до достижения значения АВС более 200 сек. Дальнейшее применение гепарина после проведения ЧКВ зависит от конкретной клинической ситуации. Быстрое прекращение введения гепарина уменьшает риск возникновения кровотечений.

Клинических исследований по применению препарата Монафрам® совместно с низкомолекулярными гепаринами не проводилось.

Ацетилсалициловая кислота

Монафрам®, как и другие антагонисты ГП IIb/IIIa, обычно применяется на фоне назначения стандартной дозы ацетилсалициловой кислоты (75-325 мг/сутки).

Антагонисты P2Y12-рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел)

Доказана целесообразность применения клопидогрела в сочетании с антагонистами ГП IIb/IIIa. При проведении ЧКВ пациентам с ОКС Монафрам® обычно применяется на фоне высоких нагрузочных доз клопидогрела (300-600 мг в первые сутки) и последующего применения стандартных доз (75-150 мг/сутки). Опыт применения антагонистов P2Y12-рецепторов и антагонистов ГП IIb/IIIa, в том числе Монафрама®, показывает, что их совместное применение не приводит к нежелательным побочным явлениям, в частности, к развитию геморрагического синдрома.

Тромболитики

Целесообразность и безопасность применения тромболитиков в сочетании с антагонистами ГП IIb/IIIa и, в том числе с Монафрамом®, остается неясной. При необходимости сочетанного применения Монафрама® и тромболитиков необходимо учитывать повышенный риск развития геморрагических осложнений. Опыт применения Монафрама® при ЧКВ после неудачного тромболизиса включает несколько десятков пациентов, ни у одного из которых не было зарегистрировано клинически значимых кровотечений.

Непрямые антикоагулянты

Эффективность и безопасность применения непрямых антикоагулянтов в сочетании с антагонистами ГП IIb/IIIa , в том числе с Монафрамом®, остается неизученной. В том случае, если Монафрам® будет применяться на фоне непрямых антикоагулянтов, необходимо

учитывать повышенный риск геморрагических осложнений. Опыт применения Монафрама® у пациентов, принимающих варфарин, включает несколько десятков случаев, ни в одном из которых не было зарегистрировано клинически значимых кровотечений.

Особые указания

Монафрам® предназначен для применения ***только в условиях стационара***.

Клинические и пострегистрационные исследования показали, что после введения Монафрама® ***тромбоцитопения*** со снижением количества тромбоцитов ниже 50 000 клеток/мкл наблюдалась у 3-4 % пациентов, а ниже 20 000 клеток/мкл – у менее чем 1 % пациентов. В этих ситуациях для снижения риска возможных кровотечений рекомендуется переливание тромбоцитарной массы. При применении Монафрама® следует по возможности определить содержание тромбоцитов перед введением препарата и затем провести повторные определения через 2-3, 8 и 24 ч после введения, провести измерения гемокоагулогических показателей для выявления возможных нарушений гемостаза, обеспечить доступность тромбоцитарной массы для возможного переливания.

При применении Монафрама® существует риск развития крупных ***кровотечений*** и значимых изменений количественного состава красной крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит). В этих ситуациях рекомендуется переливание плазмозамещающих растворов, а при необходимости компонентов крови.

Для профилактики кровотечений при применении Монафрама® рекомендуется соблюдать следующие предосторожности:

(1) при проведении ЧКВ отдавать предпочтение радиальному доступу;

(2) при использовании бедренного доступа избегать прокола задней стенки артерии, убирать устройство доступа не позже, чем через 6 ч после процедуры при АВС менее 175 сек, и прижимать участок доступа не менее чем на 30 мин;

(3) за сутки до и в первые двое суток после введения Монафрама® по возможности избегать эндоскопических процедур, зондирований, пункций полостей, а также подкожных и внутримышечных инъекций (при необходимости проведения этих процедур соблюдать особую осторожность).

Ни у одного пациента не было отмечено признаков аллергии на введение Монафрама®. Тем не менее, нельзя исключить возможность развития ***аллергических реакций***, и в том числе анафилактического шока.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Монафрам® предназначен для применения только в условиях стационара. Данные о влиянии препарата Монафрама® на способность управлять транспортными средствами, механизмами отсутствуют.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения 5 мг/мл.

По 1 мл во флакон или ампулу прозрачного стекла. По 2 или 5 флаконов или ампул в контурную ячейковую упаковку, которую вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано РУ:

Закрытое акционерное общество «Фрамон» (ЗАО «Фрамон»)

121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, стр. 7.

Производитель

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России)

121552, г. Москва, ул. Черепковская 3-я, д. 15А, стр. 24, стр. 25, стр. 48.

Закрытое акционерное общество Научно-производственная компания «КОМБИОТЕХ» (ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ»)

117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, корпус 71-61.

Претензии и информация о побочных реакциях принимаются по адресу:

Закрытое акционерное общество «Фрамон» (ЗАО «Фрамон»)

121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, стр. 7, телефон: +7(495) 414-64-40,

e-mail: monafram@yandex.ru.

Генеральный директор
ЗАО «Фрамон»



Т.Н.Власик