Мононайн



Код АТХ:

- B02BD04

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Фактор свертывания крови ix

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения белого или почти белого цвета.

	1 фл.
фактор свертывания крови IX человеческий	500 МЕ

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, маннитол, L-гистидин, хлористоводородная кислота или натрия гидроксид.

Растворитель: вода д/и (5 мл).

Флаконы бесцветного стекла (1) в комплекте с растворителем (фл. 1 шт.) и устройством для добавления растворителя со встроенным фильтром - пачки картонные*.

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения белого или почти белого цвета.

	1 фл.
фактор свертывания крови IX человеческий	1000 МЕ

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, маннитол, L-гистидин, хлористоводородная кислота или натрия гидроксид.

Растворитель: вода д/и (10 мл).

Флаконы бесцветного стекла (1) в комплекте с растворителем (фл. 1 шт.) и устройством для добавления растворителя со встроенным фильтром - пачки картонные*.

* - дополнительно может прилагаться комплект для в/в введения (шприц одноразовый (1), игла-бабочка (1), салфетки дезинфицирующие (2)) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Гематотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Гемостатический препарат, человеческий фактор свертывания крови IX. Представляет собой одноцепочный гликопротеин с молекулярной массой около 68 000 дальтон. Фактор свертывания IX представляет собой Витамин K-зависимый фактор свертывания крови, который синтезируется в печени. Фактор свертывания IX активируется фактором XIa по внутреннему пути системы свертывания крови и комплексом фактор VII/тканевой фактор по внешнему пути.

Активированный фактор IX вместе с активированным фактором VIII активирует фактор X. Активированный фактор X способствует превращению протромбина в тромбин. Затем тромбин превращает фибриноген в фибрин, и формируется тромб.

Гемофилия B представляет собой наследственное сцепленное с полом нарушение свертывания крови, причиной которого является снижение уровня фактора IX. При гемофилии B наблюдаются возникающие спонтанно или в результате случайной или хирургической травмы, массивные кровоизлияния в суставы, мышцы или внутренние органы.

С помощью заместительной терапии уровень фактора IX в плазме крови увеличивается, что позволяет временно восполнить дефицит фактора и уменьшить склонность к кровотечениям.

Фармакокинетика

При кратковременной инфузии Мононайна у 38 пациентов с гемофилией B (изучение восстановления активности препарата) было установлено, что среднее восстановление активности препарата равнялось 1.71 МЕ/дл на МЕ/кг массы тела (диапазон 0.85-4.66).

Средняя продолжительность конечного $T_{1/2}$ в подгруппе из 28 пациентов составляла 14.9 ч (диапазон 7.2-22.7).

Показатели фармакокинетики препарата Мононайн также определялись у 12 пациентов (плановая операция) до начала лечения Мононайном при его назначении в виде длительной инфузии.

Параметры	**Изучение восстановления активности препарата (n=38) Среднее значение (диапазон)**	**Плановая операция (n=12) Среднее значение (диапазон)**
Нарастающее восстановление активности (МЕ/дл на МЕ/кг)	1.71 (0.85-4.66)	1.21 (0.83-1.6)
Конечный $T_{1/2}$ (ч)	14.9 (7.2-22.7)**	16.4 (8.7-36.6)
Начальный $T_{1/2}$ (ч)***	нет данных	2.46 (0.34-6.2)
AUC (ч × кг/мл)*	нет данных	0.254 (0.147-0.408)
V_d в равновесном состоянии (мл/кг)	нет данных	111 (77-146)
Клиренс (мл/ч/кг)	нет данных	4.27 (2.45-6.78)
Средняя продолжительность времени пребывания в условиях воздействия (ч)	нет данных	27.4 (17.7-42.6)

*- стандартизовано по 1 МЕ/кг дозы.

**- основано на данных, полученных в группе из 28 пациентов.

***- данные получены только у 4 из 12 пациентов. У остальных 8 пациентов наблюдения за распределением Мононайна проводились эпизодически.

Показания к применению:

— лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией B (врожденный дефицит фактора свертывания крови IX).

Относится к болезням:

- Гемофилия

Противопоказания:

— известная аллергическая реакция на мышиный белок;

— высокий риск тромбоза или диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Способ применения и дозы:

Лечение должен проводить врач, имеющий опыт лечения гемофилия.

Доза и продолжительность заместительной терапии зависят от степени дефицита фактора IX, локализации и тяжести кровотечения, а также клинической картины.

Количество вводимого фактора IX выражено в МЕ, которые соответствуют действующему стандарту ВОЗ для препаратов, содержащих фактор свертывания крови IX. Активность фактора IX в плазме крови выражается либо в процентах (соответствует нормальной плазме крови человека), либо в МЕ (соответствует Международному стандарту для фактора IX в плазме крови).

1 МЕ активности фактора IX эквивалентна такому же количеству фактора IX в 1 мл нормальной человеческой плазмы. Расчет требуемой лозы фактора IX основан на результатах эмпирических исследований, показавших, что введение фактора IX в дозе 1 МЕ/кг массы тела повышает активность данного фактора в плазме крови на 1% от его нормальной активности.

Требуемая доза препарата рассчитывается по следующей формуле:

Требуемая доза препарата (МЕ) = масса тела (кг)× желаемый уровень повышения активности фактора IX (% или МЕ/дл) × 1.0*

* - обратная величина от наблюдаемого восстановления.

При определении количества фактора IX, которое следует назначить, выборе способа назначения, а также частоты введения лекарственного средства, следует всегда ориентироваться на терапевтический эффект препарата в каждом индивидуальном случае.

При болюсном введении фактора IX редко требуется его назначение более 1 раза/сут.

В случае развития перечисленных ниже случаев кровотечений, активность фактора IX не должна снижаться ниже установленного за соответствующий период уровня активности в плазме крови (в % от нормальной активности или МЕ/дл).

Таблица 1. Режим дозирования при кратковременном в/в введении при эпизодах кровотечения и хирургических вмешательствах.

Степень тяжести кровотечения/Вид хирургической процедуры	**Требуемый уровень фактора IX (% или МЕ/дл)**	**Частота введения препарата (часы)/Длительность лечения (дни)**
Кровотечение		
Ранний гемартроз, мышечное кровотечение или кровотечение изо рта	20-40	Повторное введение каждые 24 ч/По меньшей мере, в течение 1 суток, до остановки кровотечения (на основании болевого синдрома) или заживления.
Более обширный гемартроз, мышечное кровотечение или гематома	30-60	Повторные инфузии каждые 24 ч в течение 3-4 сут или более до исчезновения болевых ощущений и восстановления трудоспособности.
Жизнеугрожающие кровотечения	60-100	Повторные инфузии каждые 8-24 ч до исчезновения угрозы для жизни.
Хирургические вмешательства		
Малые оперативные вмешательства, включая экстракцию зуба	30-60	Каждые 24 ч/По меньшей мере, в течение 1 суток, до заживления
Большие оперативные вмешательства	80-100 (пре- и послеоперационный период)	Повторные инфузии каждые 8-24 ч до достижения достаточной степени заживления раны, затем лечение продолжают, по меньшей мере, в течение 7 дней для поддержания активности фактора IX в диапазоне от 30% до 60% (МЕ/дл).

Таблица 2. Режим дозирования при длительной инфузии при выполнении хирургических вмешательств.

Желаемые уровни фактора IX для обеспечения гемостаза	40-100% (или МЕ/дл)
Для достижения желаемого уровня фактора IX первоначально вводится нагрузочная доза	Однократное болюсное введение в дозе 90 МЕ/кг (диапазон 75-100 МЕ/кг) или дозирование на основании фармакокинетических параметров препарата.
Частота введения препарата	Непрерывная в/в инфузия, в зависимости от клиренса и установленных значений уровня фактора IX.
Продолжительность лечения	До 5 дней. В зависимости от типа хирургического вмешательства может потребоваться более длительное лечение.

В течение курса лечения с целью установления необходимой дозы препарата и частоты повторных инфузий рекомендуется надлежащим образом определять уровни фактора IX в крови. В частности, при обширных хирургических вмешательствах необходимо осуществлять тщательное наблюдение за заместительной терапией посредством анализа свертывания крови (активность фактора IX в плазме крови). У отдельных пациентов ответ на терапию фактором IX может отличаться, при этом у них достигаются различные показатели восстановления активности препарата in vivo, и наблюдается различная продолжительность $T_{1/2}$.

Для *длительной профилактики кровотечения у пациентов с тяжелой гемофилией В* обычная доза препарата составляет 20-40 МЕ/кг с интервалом 3-4 дня. В некоторых случаях, особенно у молодых пациентов, может потребоваться уменьшение продолжительности интервалов между введением препарата или применение в более высоких дозах.

За пациентами следует осуществлять наблюдение на предмет образования ингибиторов фактора IX. Если не удается достигнуть ожидаемого уровня активности фактора IX в плазме крови или при отсутствии контроля над кровотечением на фоне применения препарата в рекомендуемых дозах, то следует выполнить анализ для определения ингибиторов фактора IX. У пациентов с высокой концентрацией ингибитора фактора IX лечение может оказаться не эффективным, и в этом случае следует рассматривать применение других методов лечения.

Безопасность и эффективность Мононайна у **детей** при длительной инфузии не изучалась. В связи с этим возможность применения длительной инфузии Мононайна у детей и подростков следует рассматривать только в том случае, если до выполнения оперативного вмешательства получены данные по фармакокинетике препарата (т.е. нарастающее восстановление активности и клиренс) с целью определения его дозы, и обеспечен тщательный контроль концентрации препарата в крови в течение послеоперационного периода.

Правила приготовления растворов для инъекций и инфузий и введения препарата

Восстановление препарата и извлечение готового раствора из флакона следует выполнять в асептических условиях.

Как правило, раствор является прозрачным или слегка опалесцирующим. После фильтрования или извлечения раствора, а также перед введением восстановленный препарат следует проверить визуально на наличие твердых частиц и изменение цвета. Не использовать мутные растворы или растворы, содержащие осадок (преципитат/частицы).

Довести растворитель до комнатной температуры. Удалить колпачки с флакона с концентратом и флакона с растворителем; обработать пробки асептическим раствором. Необходимо дождаться, когда высохнут пробки, до вскрытия упаковки с устройством для добавления растворителя со встроенным фильтром*.

1. Удалив крышку, открыть блистерную упаковку с устройством со встроенным фильтром для добавления растворителя.

2. Осторожно, не касаясь острия обоих концов двухконцевой иглы, извлечь устройство из упаковки. Поставить флакон с растворителем на плоскую и чистую поверхность и плотно сжать в руке. Проткнуть синим концом устройства пробку флакона с растворителем.

3. Поставить флакон с лиофилизатом на ровную поверхность. Перевернуть флакон с растворителем с присоединенным к нему устройством для добавления растворителя, и затем стержнем на прозрачной части устройства проткнуть пробку флакона с лиофилизатом. Растворитель автоматически перетечет во флакон с лиофилизатом.

4. Не разъединяя флаконы, аккуратно вращать флакон с лиофилизатом для того чтобы убедиться в том, что лиофилизат полностью растворился. Не встряхивать флакон.

5. Развинтить устройство для добавления растворителя со встроенным фильтром на две части, сжимая в одной руке конец системы, присоединенный к флакону с растворенным лиофилизатом, а в другой руке - конец системы, присоединенный к флакону с растворителем. Набрать воздух в пустой стерильный шприц. Держа флакон в вертикальном положении пробкой вверх, присоединить шприц к устройству для добавления растворителя. Ввести

воздух во флакон с восстановленным раствором препарата.

6. Держа поршень шприца нажатым, перевернуть систему и, медленно оттягивая поршень, набрать восстановленный раствор препарата в шприц.

7. После того как восстановленный раствор препарата набран в шприц, плотно сжать цилиндр шприца (поршнем вниз) и отсоединить от шприца устройство со встроенным фильтром для добавления растворителя.

* - устройство для добавления растворителя со встроенным фильтром предназначено для одноразового использования; не использовать устройство в случае повреждения упаковки и после истечения срока годности, который указан на бумажной части блистерной упаковки следующим образом: "EXP. год-месяц"

Введение. Перед введением Мононайн следует нагреть до комнатной температуры. Мононайн следует вводить в/в медленно для выявления аллергических реакций немедленного типа. При возникновении любой возможно связанной с препаратом реакции в процессе введения скорость инфузии следует уменьшить до прекращения введения в зависимости от клинической картины.

При *кратковременном введении* препарат вводят в/в медленно с комфортной для пациента скоростью (максимальная скорость введения 2 мл/мин).

При *длительной инфузии* восстановление лиофилизата проводится по описанному выше методу. После восстановления Мононайн можно применять в виде длительной инфузии неразведенным с помощью инфузомата или перфузора (шприца-помпы для длительных инфузий).

Активность неразведенного восстановленного Мононайна равна приблизительно 100 МЕ/мл.

Для получения разбавленного раствора следует развести восстановленный фильтрованный раствор путем переноса соответствующего количества препарата в изотонический раствор желаемого объема в асептических условиях.

В разведенных растворах в соотношении 1:10 (концентрация фактора IX 10 МЕ /мл) активность фактора IX остается стабильной до 24 ч.

При более высоких разведениях активность фактора IX может уменьшиться. Для поддержания требуемого уровня фактора IX в крови следует контролировать его активность.

Пример для разведения 500 МЕ восстановленного раствора Мононайна

Целевая активность разведенного раствора	10 МЕ/мл	20 МЕ/мл
Объем восстановленного Мононайна	5 мл	5 мл
Необходимый объем изотонического раствора	45 мл	20 мл
Полученное разведение	1:10	1:5

Пример для разведения 1000 МЕ восстановленного раствора Мононайна

Целевая активность разведенного раствора	10 МЕ/мл	20 МЕ/мл
Объем восстановленного Мононайна	10 мл	10 мл
Необходимый объем изотонического раствора	90 мл	40 мл
Полученное разведение	1:10	1:5

Для в/в введения препарата рекомендуется использовать инфузионные пакеты и трубки, изготовленные из ПВХ.

Инфузионный раствор тщательно перемешивают и проверяют, не протекает ли инфузионный пакет. Рекомендуется каждые 12-24 ч заменять инфузионные пакеты свежеразведенным раствором Мононайна.

Рекомендуемая скорость введения Мононайна при длительной инфузии с целью поддержания содержания фактора IX на стабильном уровне (приблизительно 80%) составляет 4 МЕ/кг/ч, но может зависеть от фармакокинетического профиля препарата у пациента и требуемого целевого уровня активности. Для пациентов, у которых известен клиренс фактора IX, скорость инфузии может быть рассчитана в индивидуальном порядке.

Скорость (МЕ/кг/ч) = Клиренс (мл/ч/кг) × требуемое увеличение активности фактора IX (МЕ/мл).

После восстановления раствор следует вводить немедленно, принимая во внимание микробиологическую безопасность. Однако восстановленный раствор физически и химически стабилен в течение 24 ч при температуре не выше 25°С.

Восстановленный раствор Мононайн 500 МЕ после разведения 1:10 стабилен в течение 24 ч.

Побочное действие:

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, <1/10); иногда (≥1/1000, <1/100); редко (≥ 1/10 000, <1/1000); очень редко (< 1/10 000, включая отдельные случаи).

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко - нефротический синдром после неудачной индукции иммунологической толерантности у пациентов с гемофилией В, в крови которым определялись ингибиторы фактора IX и у которых в анамнезе наблюдались аллергические реакции.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: после назначения препаратов фактора IX существует потенциальный риск развития тромбоэмболических осложнений, при этом риск является более высоким при использовании препаратов низкой очистки. При применении препаратов фактора IX низкой очистки наблюдались случаи инфаркта миокарда, ДВС-синдрома, венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии. При применении высокоочищенного фактора IX такие побочные эффекты наблюдаются редко.

Аллергические реакции: у пациентов, получавших препараты, содержащие фактор IX, редко - ангионевротический отек, ощущение жжения (раздражения) и жара, или флебит в месте инъекции/инфузии, озноб, гиперемия кожи, генерализованная крапивница; тяжелые анафилактические реакции возникали в тесной временной связи с образованием ингибиторов фактора IX. В рамках постмаркетингового применения редко - образование нейтрализующих антител (ингибиторов) к фактору IX. Появление таких ингибиторов будет проявляться в виде недостаточного клинического ответа на препарат.

В таких случаях рекомендуется обратиться в специализированный центр по лечению гемофилии. В одном клиническом исследовании у 2 из 51 (4%) пациентов, ранее не получавших лечение фактором IX, наблюдалось образование ингибиторов к препарату, у одного из этих пациентов образование этих ингибиторов было связано с анафилактоидной реакцией в 2 случаях.

Общие реакции: редко - лихорадка.

Передозировка:

Не сообщалось о случаях передозировки человеческого фактора свертывания крови IX.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Вследствие редкой встречаемости гемофилии В у женщин опыт применения фактора свертывания крови IX в период беременности и лактации отсутствует.

В связи с этим фактор свертывания крови IX следует назначать при беременности и в период лактации только при наличии очевидных показаний к его применению.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Не отмечено какого-либо взаимодействия между человеческим фактором свертывания крови IX с другими лекарственными средствами.

Имеются ограниченные данные о применении ε-аминокапроновой кислоты после первичной инфузии Мононайна, проведенной с целью профилактики или лечения кровотечения из полости рта вследствие травмы или стоматологических процедур (например, экстракция зуба).

Фармацевтическая несовместимость

Мононайн нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением изотонического раствора.

Особые указания и меры предосторожности:

При применении Мононайна, как и любого белкового препарата, предназначенного для в/в введения, возможно возникновение реакций повышенной чувствительности.

Мононайн содержит следы мышиного белка (мышиное моноклональное антитело, которое используется в процессе очистки препарата). Несмотря на то, что концентрация мышиного белка крайне мала (≤ 50 кг мышиный белок/100 МЕ), инфузия препарата, содержащего такие белки, теоретически, способна вызвать реакции повышенной чувствительности.

Необходимо проинформировать пациента о ранних признаках реакций повышенной чувствительности, включая сыпь, генерализованную крапивницу, чувство стеснения в груди, свистящее дыхание, артериальную гипотензию, анафилаксию. При возникновении этих симптомов, пациентам следует рекомендовать немедленно прекратить использование препарата и обратиться к лечащему врачу.

В случае развития шока, лечение следует осуществлять в соответствии с современными медицинскими стандартами терапии шоковых, состояний.

Мононайн 500 содержит до 10.2 мг натрия на 500 МЕ, а Мононайн 1000 содержит до 20.3 мг натрия на 1000 МЕ. Это следует учитывать при применении препарата у пациентов, находящимся на диете с контролируемым содержанием натрия.

После повторного применения препаратов человеческого фактора свертывания крови IX следует тщательно контролировать состояние пациентов на предмет образования нейтрализующих антител (ингибиторов), концентрацию которых следует определять в единицах Бетезда (БЕ) с помощью соответствующего биологического теста.

Имеются опубликованные данные, которые показывают зависимость между образованием ингибитора фактора IX и аллергическими реакциями. В связи с этим пациенты, у которых наблюдаются аллергические реакции, должны быть обследованы на наличие ингибитора фактора IX. Следует учитывать, что пациенты, у которых в крови присутствуют ингибиторы фактора IX, могут иметь повышенный риск анафилаксии при последующем контакте с фактором IX.

Вследствие риска развития аллергических реакций при использовании концентратов фактора IX, первичное введение препарата следует осуществлять по назначению лечащего врача, под медицинским наблюдением, в условиях, позволяющих проводить неотложную терапию аллергических реакций.

В связи с тем, что применение концентратов комплекса фактора IX ранее сопровождалось развитием тромбоэмболических осложнений, при этом риск их возникновения был выше при использовании препаратов низкой очистки, применение препаратов фактора IX может представлять потенциальную опасность для пациентов, у которых имеются симптомы фибринолиза, и для больных с ДВС-синдромом.

Вследствие возможного риска развития тромбозов, как осложнения лечения фактором IX, при назначении препарата пациентам с заболеванием печени, пациентам в послеоперационном периоде, новорожденным детям или пациентам, имеющим повышенный риск развития тромботических явлений или ДВС-синдрома, требуется мониторинг состояния с целью выявления ранних признаков образования тромбов и коагулопатии потребления с выполнением соответствующего анализа. В каждой из таких ситуаций следует взвешивать ожидаемую пользу терапии Мононайном и риск развития этих осложнений.

Использование в педиатрии

Данных, касающихся безопасности и эффективности применения длительных инфузий фактора IX (в частности, образование ингибиторов к фактору IX) у детей, нет.

Вирусная безопасность

Стандартные меры по предотвращению инфицирования пациентов в результате применения медицинских препаратов, приготовленных из человеческой крови или плазмы, включают отбор доноров, скрининг отдельных образцов донорской плазмы и пулов плазмы на специфические маркеры инфекционных заболеваний и внедрение эффективных этапов производства с целью инактивирования/удаления вирусов. Несмотря на предпринимаемые меры в случае применения препаратов, приготовленных из человеческой крови или плазмы, вероятность передачи возбудителей инфекционных заболеваний не может быть полностью исключена. Возможность заражения также касается неизвестных вирусов или патогенов.

Считается, что принимаемые меры эффективны против таких вирусов, имеющих оболочку, как ВИЧ, вируса гепатита В и вируса гепатита С.

Принимаемые меры могут иметь ограниченную эффективность против вирусов, не имеющих оболочку, таких как вирус гепатита А и парвовирус В19. Инфекция, вызванная парвовирусом В19, может иметь серьезные последствия для беременных женщин (инфицирование плода), для лиц с иммунодефицитом или усиленным эритропоэзом (например, гемолитическая анемия).

У пациентов, которые регулярно и/или повторно получают полученные из человеческой плазмы препараты фактора свертывания крови IX , следует проводить соответствующую вакцинацию (гепатиты А и В).

Каждый раз при назначении пациенту препарата Мононайн необходимо фиксировать название и номер серии препарата.

В пределах указанного срока годности возможно хранение препарата при комнатной температуре (не выше 25°С) в течение 1 месяца, по истечении которого препарат использованию не подлежит. Даты начала и окончания хранения препарата при комнатной температуре записывают на картонной пачке. Не помещать в холодильник после хранения при комнатной температуре.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияния на способность управлять транспортными средствами или движущимися механизмами не отмечено.

Применение в детском возрасте

Безопасность и эффективность Мононайна у **детей** при длительной инфузии не изучалась. В связи с этим возможность применения длительной инфузии Мононайна у детей и подростков следует рассматривать только в том случае, если до выполнения оперативного вмешательства получены данные по фармакокинетике препарата (т.е. нарастающее восстановление активности и клиренс) с целью определения его дозы, и обеспечен тщательный контроль концентрации препарата в крови в течение послеоперационного периода. Данных, касающихся безопасности и эффективности применения длительных инфузий фактора IX (в частности, образование ингибиторов к фактору IX) у детей, нет.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С; не замораживать.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Mononayn