

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

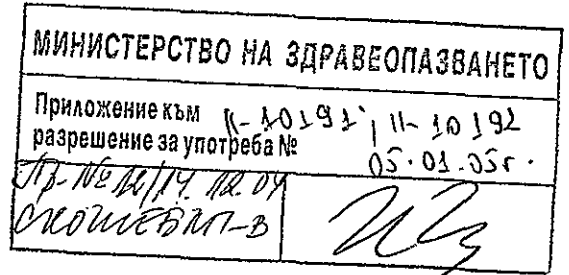
1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4

Prothrombin Complex Human, Steam treated

ПРОТРОМПЛЕКС ТОТАЛ ТИМ 4

Човешки протромбинов комплекс, обработен с пара



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

PROTHROMPLEX TOTAL TIM 200 IU 600 IU

Активни вещества:

Protein 100-250 mg 300-750 mg

Potency:

Prothrombin Complex:

Factor II¹⁾ 200 IU 600 IU

Factor VII²⁾ 170 IU 500 IU

Factor IX³⁾ 200 IU 600 IU

Factor X¹⁾ 200 IU 600 IU

Protein C⁴⁾ At least 135 IU At least 400 IU

Antithrombin⁵⁾ 5-10 IU 15-30 IU

Помощни вещества:

Heparin ≤ 0.5 IU / IU Factor IX

Sodium citrate • 2 H₂O 80 mg 80 mg

Sodium chloride 160 mg 160 mg

¹⁾ Активността на фактор II и фактор X е определена спрямо международен стандарт на СЗО за фактор II и фактор X концентрати.

²⁾ Активността на фактор VII е определена спрямо международен стандарт на СЗО за фактор VII концентрати.

³⁾ Активността на фактор IX е определена чрез in vitro едностъпков коагулационен метод, калибриран спрямо Международния стандарт на СЗО за фактор IX концентрати

⁴⁾ Активността на протеин С е определена спрямо международен стандарт на СЗО за протеин С в плазма.

⁵⁾ Активността на антитромбин III е определена спрямо международен стандарт на СЗО за антитромбин III концентрати.

3. Лекарствена форма

PROTHROMPLEX TOTAL се предлага като лиофилизиран прах в опаковки от 200 IU и 600 IU, придружен със съответния обем (20 ml) стерилна вода за инжекции. Всяка опаковка съдържа и набор за разтваряне и инжектиране.

Разтвореният продукт е предназначен за интравенозно приложение.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

PROTHROMPLEX TOTAL е показан за лечение и профилактика на нарушения в кръвосъсирването причинени от вроден или придобит дефицит на витамин К зависимите фактори II, VII, IX и X.

1. При остър кръвоизлив и за периперативна профилактика на кръвоизливи при пациенти с придобит дефицит предизвикан от:

- лечение с орални антикоагуланти
- дефицит на витамин К (напр. при нарушения в резорбцията, продължително парентерално хранене)
- нарушения на чернодробния паренхим (напр. при хепатит, чернодробна цироза, тежко токсично увреждане на черния дроб)
- консумптивна коагулопатия (при състояния на тежък шок, травма, масивни трансфузии) след елиминиране на основното заболяване

2. При остър кръвоизлив и за периперативна профилактика на кръвоизливи при пациенти с вроден дефицит на един или няколко фактора от протромбиновия комплекс.

4.2 Дозировка и начин на приложение

4.2.1 Дозировка

Вроден дефицит на факторите на протромбиновия комплекс

Дозировката и продължителността на заместващото лечение зависят от тежестта на нарушението на хемостазната функция, от локализацията и степента на кръвотечението и клиничното състояние.

Изчислената необходима доза за лечение се основава на емперичната находка, че 1 IU фактор IX на килограм телесно тегло повишава активността на фактор IX с 0,8% от нормата, 1 IU фактор VII на килограм телесно тегло повишава активността на фактор VII с 2.0% от нормата, 1 IU фактор II или X на килограм телесно тегло повишава нивото на фактор II в плазмата или активността на фактор X в плазмата съответно с 1.5% от нормата.

Необходимата доза се определя като се използва следната формула:

Начална доза (например фактор IX):

Необходими единици = тел. тегло (в kg) x желано повишаване на фактор IX (%) x 1.2

Количеството, което ще се прилага и честотата на приложение трябва винаги да бъдат съобразени с клиничната ефективност на всеки отделен случай.

При дефицит на фактор IX лечението може да се провежда с PROTROMPLEX TOTAL само, ако няма наличен отделен продукт на фактор IX.

Пациентите, които се нуждаят от по-продължително от 4-5 дни лечение с PROTROMPLEX TOTAL трябва да бъдат мониторирани внимателно за белези на тромбоза или дисеминирана интравазална коагулация. Тези пациенти ^{за белези на} ~~нуждаят се~~ ^{нуждаят} от специфично лечение.



Опитът в лечението на вродения дефицит на факторите II, VII или X е ограничен. Поради продължителния полуживот на факторите II (40-60 часа) и X (30-60 часа), пациентите с вроден дефицит на фактор II или X се нуждаят от малки количества от факторите на протромбиновия комплекс.

Времето на полуживот на фактор VII (3-6 часа) е много кратко. Следователно пациентите с вроден дефицит на фактор VII се нуждаят от по-големи количества на от факторите на протромбиновия комплекс. Тези пациенти трябва да бъдат мониторирани внимателно за симптоми на тромбоза или дисеминирана интравазална коагулация.

При определени обстоятелства като например при големи хирургически интервенции е необходимо прецизно мониториране на заместителната терапия чрез анализ на коагулацията.

Придобит дефицит на факторите на протромбиновия комплекс

Дозировката и продължителността на заместителната терапия зависят от тежестта на нарушението на хемостазната функция, локализацията и степента на кръвотечение и клиничното състояние.

Необходимата дозировка също зависи от времето на полуживот на необходимия фактор (вижте т. 5.2 Фармакокинетични свойства) и телесното тегло на пациента. За да се осигури абсолютен контрол на лечението, кръвосъсирването трябва да бъде мониторирано доколкото е възможно с помощта на изследване на коагулацията.

При тежки кръвоизливи и преди операции с висок риск от кръвотечение, пациентите трябва да получават PROTHROMPLEX TOTAL, за да достигнат нормални стойности на протромбиновото време.

4.2.2 Начин на приложение

Продуктът се разтваря, както е описано в т.6.6 и се инжектира или инфузира бавно венозно. Препоръчва се да се прилага не по-повече от 2 ml/min.

4.3 Противопоказания

Дисеминирана интравазална коагулация (DIC) и/или хиперфибринолиза. В тези случаи приложението на продукта се препоръчва само при животозастрашаващи кръвоизливи след овладяване чрез подходящ начин.

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Предпазни мерки

При липса на човешки плазмени коагулационни фактори IX и VII концентрати, пациентите с вроден дефицит на фактор IX или фактор VII могат да бъдат лекувани с PROTHROMPLEX TOTAL.



Ако се явят алергични или анафилактични реакции инжектирането/инфузията трябва да бъдат спрени веднага. По-леките случаи могат да бъдат овладени с антихистаминови продукти докато при по-тежките реакции трябва да бъдат спазени съвременните специфични препоръки за лечение на шок.

Доказано е, че концентратите на човешкият плазмен протромбинов комплекс са свързани с повишен риск от дисеминирана интравазална коагулация, тромбоемболични усложнения и миокарден инфаркт. Пациентите, които се лекуват с PROTHROMPLEX TOTAL трябва да бъдат наблюдавани внимателно за белези и симптоми на интравазална коагулация или тромбоза. Поради потенциалния риск от тромбоемболични усложнения PROTHROMPLEX TOTAL трябва внимателно да се прилага при пациенти с анамнестични данни за коронарно сърдечно заболяване или миокарден инфаркт, при пациенти с чернодробно заболяване, пациенти в пост-оперативен стадий, новородени, или при пациенти с риск от тромбоемболичен феномен или дисеминирана интравазална коагулация. Във всеки отделен случай потенциалната полза от лечението с PROTHROMPLEX TOTAL трябва да бъде съпоставена с риска от тези усложнения.

Тъй като съдържанието на натрий в максималната дневна доза може да превиши 200 mg, то може да бъде вредно за хора, които спазват бедна на сол диета.

При пациентите с дефицит на протромбинов комплекс трябва да се има предвид подходящо ваксиниране.

Специални предупреждения

Когато се прилагат лекарствени продукти, произведени от човешка кръв или плазма, не могат да бъдат напълно изключени инфекциозни заболявания, дължащи се на предаването на инфекциозни причинители. Това се отнася и за патогени с неизвестен досега произход. Рискът от предаване на инфекциозни причинители е обаче значително редуциран чрез:

- селекция на донорите чрез провеждане на медицинско интервю и скрининг на индивидуалните дарявания, както и на плазмените пулове за HBsAg и антитела към HIV и HCV.
- тестване на плазмените пулове за геномен материал на HCV, HBV, HIV-1, и HIV-2.
- вирус инактивиращи/отстраняващи процедури, включени в производствения процес, които са валидирани с помощта на моделни вируси. Тези процедури са с доказана ефективност при HIV-1, HIV-2, HAV, HBV и HCV.

Трябва да се отбележи, че вирус инактивиращите / отстраняващи процедури може да имат по-ограничена стойност спрямо вирусите без липидна обвивка както е parvovirus B19. Parvovirus B19 може да причини сериозна инфекция при бременни жени (инфектиране на плода), както и при лица с имунодефицитни състояния или повишено образуване на червени кръвни клетки (напр. при хемолитична анемия). Препоръчват се подходящи имунизации (хепатит А и В) на пациентите при получаване на плазмени концентрати.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие

До сега не са известни други взаимодействия на концентратите на човешкия плазмен протромбинов комплекс освен тези с кумаринови или подобни орални антикоагуланти.

4.6 Бременност и кърмене

Безопасността на препаратите на човешкия протромбинов комплекс за употреба по време на бременност не е установена в контролирани клинични проучвания.

Следователно Prothromplex Total TIM 4 може да се използва по време на бременност и кърмене само ако е строго показан и след внимателна преценка на съотношението полза/риск.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни, че човешкия протромбинов комплекс концентрат може да увреди способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани реакции

Описаните по-надолу нежелани лекарствени реакции се базират на пост-макетинговия опит от приложението на този вид продукти. Не са докладвани нежелани реакции от клинични проучвания. Честотата на нежеланите реакции е определена въз основа на следните критерии: много чести ($\geq 10\%$), чести ($< 1/10\%$ до $\geq 1\%$), нечести ($< 1\%$ до $\geq 1\%$), редки ($< 1\%$ до $\geq 1/10\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$). Честотата на изброените нежелани лекарствени реакции е $< 1/10\ 000$, т.е. много редки.

Нарушения в кръвотворната и лимфна система

Образуване на инхибитори

Нарушения на сърдечната система

Диспнея

Гастроинтестинални нарушения

Гадене, повръщане

Нарушения в общото състояние и на мястото на приложение

Температура

Нарушения на имунната система

Реакции на свръхчувствителност, уртикария

Съдови нарушения

Понижаване на кръвното налягане (хипотония), шок, тромбоемболични нарушения



При интравенозно приложение на плазмени продукти е възможно появата на реакции на свръхчувствителност (напр. повишаване на телесната температура, уртикария, гадене, повръщане, диспнея, понижаване на кръвното налягане, шок).

В много редки случаи е възможно образуването на антитела срещу един или няколко фактори на човешкия протромбинов комплекс.

Съществува потенциален риск от тромбоемболични усложнения при приложение на човешки плазмен протромбинов комплекс концентрат и по-специално при високи дози и/или при пациенти с известно предразположение.

4.9 Предозиране

Употребата на високи дози човешкия протромбинов комплекс концентрат е свързана с повишаване на случаите с миокарден инфаркт, дисеминирана интравазална коагулация, венозна тромбоза и белодробен емболизъм. Следователно в случай на предозиране е повишена честотата на развитие на тромбоемболични усложнения или дисеминирана интраваскуларна коагулация при пациенти с риск за тези усложнения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: coagulation factor concentrate

АТС код: B02B D

Коагулационните фактори II, VII, IX и X са част от кръвосъсирващата система. Те се синтезират в черния дроб и са зависими от витамин К. Заедно те образуват протромбиновия комплекс. Ако има дефицит на един или повече от тези фактори кръвосъсирването се нарушава и е необходимо подходяща заместителна терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Плазменият полуживот на факторите на протромбиновия комплекс е както следва: фактор II 40-60 часа, фактор VII 3-6 часа, фактор IX 16-30 часа и фактор X 30-60 часа. по-долу.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Факторите на човешкия протромбинов комплекс (от концентрата) са нормална съставка на човешката плазма и действат като ендогенни фактори.

Изследването за остра токсичност не е релевантно тъй като високите дози водят до предозиране.

Изследването за хронична токсичност при животни е неприложимо поради взаимодействие с образуваните антитела към хетероложния протеин.

Тъй като клиничният опит не представя данни за туморогенни и мутагенни ефекти на факторите на човешкия протромбинов комплекс, експериментални проучвания особено при хетероложни видове не се считат за задължителни.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:

Sodium chloride

Trisodium citrate • 2 H₂O

Heparin sodium

Разтворител:

Sterilised water for injections

6.2 Несъвместимости

Както и при всеки друг концентрат на кръвосъсирващ фактор, PROTHROMPLEX TOTAL не трябва да се смесва с други лекарствени продукти преди приложение, тъй като това може да промени ефикасността и безопасността на продукта. Препоръчва се общият венозен път да се промие с физиологичен разтвор преди и след инфузията на PROTHROMPLEX TOTAL.

6.3 Срок на годност

Лиофилизираният продукт има срок на годност 3 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Prothromplex Total TIM 4 трябва да се съхранява от 2°C до 8°C. Да не се замразява.

Резултатите от проучванията за стабилност, извършени при условия на съхранение от 28°C до 32°C потвърждават транспортирането и съхранението на продукта на стайна температура (под 25°C) за период от 6 месеца в обявения срок на годност.

PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 не трябва да се използва след изтичане срока на годност, означен върху опаковката.

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

6.5 Вид на опаковка

Прахът и разтворителят за инжекционен разтвор се предлагат в стъклени флакони с каучукови запушалки.

Всяка опаковка съдържа: 1 флакон Prothromplex Total, 1 флакон 20ml стерилна вода за инжекции, както и набор за разтваряне и инжектиране.

6.6 Указания при приложение

Prothromplex Total TIM 4 трябва да се разтвори непосредствено преди приложение. Разтворът трябва да се използва бързо (продуктът не съдържа консерванти). Разтворите, които са мътни или имат утайки не трябва да се използват. Неизползваният разтвор трябва да бъде унищожен по подходящ начин.



Разтваряне на лиофилизираната субстанция:

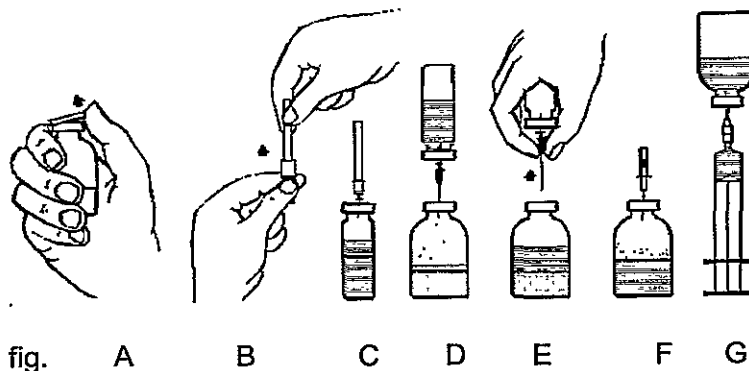
1. Затоплете затворения флакон с разтворител (Aqua ad injectabilia) на стайна температура (максимално 37°C)
2. Отстранете защитните капачки от флакона с концентрат и разтворител (фиг. А) и дезинфекцирайте каучуковите запушалки.
3. Отстранете защитното капаче от единия край на включената трансферна игла чрез завъртане и издърпване (фиг.В). Въведете иглата през каучуковата запушалка на флакона с разтворителя (фиг. С).
4. Отстранете защитното капаче от другия край на трансферната игла, като внимавате да докоснете открития край.
5. Обърнете флакона с разтворител над флакона с концентрат и въведете свободната игла през каучуковата запушалка на концентрата (фиг. D). Разтворителят ще бъде изтеглен във флакона с концентрат чрез вакуум.
6. Разделете двата флакона чрез отстраняване на трансферната игла от флакона с концентрат (фиг. E). Внимателно разклатете или завъртете флакона с концентрат за да се ускори разтварянето.
7. След пълното разтваряне на концентрата, въведете приложената въздушна игла (фиг. F) и образуваната пяна ще изчезне. Отстранете въздушната игла.

Инжектиране

1. Отстранете защитната капачка на приложената филтърна игла чрез завъртане и издърпване и поставете филтърната игла върху еднократната спринцовка. Изтеглете разтвора в спринцовката (фиг. G).
2. Разделете спринцовката от филтърната игла и бавно инжектирайте разтвора венозно (максимална скорост за инжектиране 5 ml/min) с приложената инфузионна система с крилца (или включената еднократна игла).

Инфузия

Ако се прилага чрез инфузия трябва да се използва еднократната система със съответен филтър.



**7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:**

BAKTER AG
Industriestrasse 67
A -1221 Vienna, Austria

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ.

9900410 / 29.12.1999г.
9900411 / 29.12.1999г.

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ:**

29.12.1999г.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

юни 2004 г.

