

**ПРОТРОМПЛЕКС  
ТОТАЛ ТИМ 4**Човешки протромбинов комплекс,  
топлинно обработен с пара**PROTHROMPLEX  
TOTAL TIM 4**Prothrombin Complex Human,  
Steam treated**Baxter****СЪСТАВ**

PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4	200 IU	600 IU
Активна съставка: Protein	100–250 mg	300–750 mg
Активност: Prothrombin Complex: human Factor II <sup>(1)</sup>	200 IU	600 IU
human Factor VII <sup>(2)</sup>	170 IU	500 IU
human Factor IX <sup>(3)</sup>	200 IU	600 IU
human Factor X <sup>(4)</sup>	200 IU	600 IU
Protein C <sup>(5)</sup>	At least 135 IU	At least 400 IU
Antithrombin III <sup>(6)</sup>	5–10 IU	15–30 IU
Допълнителни съставки: Heparin	≤0.5 IU/IU	Factor IX
Sodium Citrate 2H <sub>2</sub> O	80 mg	80 mg
Sodium Chloride	160 mg	160 mg

- Една международна единица (IU) от факторите II, IX и X (въз основа на приет Международен стандарт за човешки коагуляционни фактори II, IX и X в концентрат) съответства на активността на съответния фактор, присъстваща в 1 ml прясна нормална плазма.
- Една международна единица (IU) от фактор VII (въз основа на приет Международен стандарт за човешки коагуляционни фактори II, VII, IX и X в плазма) съответства на активността на фактор VII, присъстваща в 1 ml прясна нормална плазма.
- Една международна единица (IU) от протеин C (въз основа на приет Международен стандарт за протеин C в плазма) съответства на активността на протеин C, присъстваща в 1 ml прясна нормална плазма.
- Една международна единица (IU) от антитромбин III (въз основа на приет Международен стандарт за антитромбин III в концентрат) съответства на активността на антитромбин III, присъстваща в 1 ml прясна нормална плазма.

**ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ**

Продуктът се предлага като лиофилизиран прах и разтворител за инжекционен разтвор. PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 се предлага под форма на 200 IU и 600 IU, които се разтварят с 20 ml вода за инжекция.

Всяка опаковка съдържа също набор за разтваряне и инжектиране.

**СВОЙСТВА**

Специфичният производствен процес на PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 осигурява лекарствения препарат да съдържа четирите фактора на протромбиновия комплекс в почти равни концентрации. Допълнително лекарственият препарат съдържа протеин C и малки количества анти-тромбин III и хепарин. Всяка партида PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 се изследва рутинно за да се потвърди отсъствието на активирани коагуляционни фактори.

**ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА**

Възстановяването ин vivo и полуживотът на елиминирани на факторите на протромбиновия комплекс са оценени след венозно приложение на PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4. Средните стойности за факторите II, VII, IX и X са представени на таблица по-долу.

Фактор	In vivo recovery	Време на полуживот
Фактор II	80%	58 часа
Фактор VII	90%	5 часа
Фактор IX	50%	19 часа
Фактор X	80%	35 часа

Забележка: Различни клинични състояния, свързани с повишена консумация на фактори на кръвосъсирването, особено тежко чернодробно заболяване, дисеминирано вътресъдово кръвосъсирване и масивни кръвоизливи, могат значително да намалат възстановяването ин vivo, както и да съкратят полуживота на факторите на протромбиновия комплекс.

**ПРОИЗВОДИТЕЛ**

Baxter AG  
Industriestrasse 67  
A-1220, Vienna, Austria

**ПОКАЗАНИЯ**

Профилактика и лечение на кръвоизливи

- при пациенти с вроден дефицит на един или няколко фактора от следните коагуляционни фактори – IX (хемофилия B или болест на Christmas), II (протромбинов дефицит), VII (проконвертинов дефицит) или X (дефицит на Stuart-Power фактор).
- при пациенти с придобит дефицит на един или няколко фактора на протромбиновия комплекс.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Препоръчва се внимателно приложение при пациенти с известна алергична реакция към съставките на продукта.

- Висок риск от тромбоза или дисеминирано вътресъдово кръвосъсирване (виж Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба)
- Пациенти с анамнестични данни за хепарин-индуцирана тромбоцитопения тип II трябва да се лекуват с този продукт само ако няма друго подходящо лечение.

**ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ**

При липса на човешки плазмени коагуляционни фактори IX и VII концентрати, пациентите с вроден дефицит на фактор IX или фактор VII могат да бъдат лекувани с PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4.

Ако се появят алергични или анафилактични реакции, инжектирането/ инфузията трябва да бъдат прекратени веднага.

Трябва да бъдат спазвани съвременните специфични препоръки за лечение на шок.

Установено е, че концентратите на човешкия плазмен протромбинов комплекс са свързани с повишен риск от дисеминирано вътресъдово кръвосъсирване, тромбоемболични усложнения и миокарден инфаркт. Пациентите, които се лекуват с PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4, трябва да се наблюдават внимателно за белези и симптоми на вътресъдово кръвосъсирване или тромбоза. Поради потенциалния риск от тромбоемболични усложнения PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 трябва внимателно да се прилага при пациенти с анамнестични данни за коронарно сърдечно заболяване или миокарден инфаркт, при пациенти с чернодробно заболяване, при пациенти в следоперативен стадий, при новородени, или при пациенти с риск от тромбоемболично явление, или дисеминирано вътресъдово кръвосъсирване. Във всеки отделен случай потенциалната полза от лечението с PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 трябва да бъде съпоставена с риска от тези усложнения.

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

Взаимодействие с лабораторни изследвания

Когато се извършват чувствителни към хепарин изследвания на кръвосъсирването, при пациенти, получаващи високи дози PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4, трябва да се има предвид съдържанието на хепарин в PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4. Ако е необходимо, ефектът на хепарина може да се неутрализира чрез добавяне на протамин към изследваната проба.

**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.

**НЕСЪВМЕСТИМОСТИ**

PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 не трябва да се смесва с други лекарствени средства.

**СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ**

Когато се прилагат лекарствени средства, получени от човешка кръв, не може напълно да се изключат инфекциозни заболявания, поради предаване на инфекциозни причинители. Това се отнася и за патогени с неизвестен произход. За да се намали рискът от предаване на микроорганизми, се извършва подбор на дарителите и даряванията с подходящи мерки, сборните плазми (плазмените пулове) се изследват и в производствения процес са включени процедури за отстраняване и инактивиране на вируси.

За да се сведе до минимум рискът, се прилагат следните мерки: Изследване на сборната плазма за геномни последователности на HIV-1 и HIV-2, HBV и HCV с верижна полимеразна реакция (HIV-PCR\*), критерии за подбор на дарителите, карантинно съхранение и програма за обратно проследяване (Lookback Program).

Процедурите за вирусно инактивиране/отстраняване са с ограничена стойност срещу някои вируси без обвивка като парвовирус B19 и други засега неизвестни вируси. Възможността за предаване на парвовирус B19 трябва да се има предвид при пациенти с имунон дефицит и Rh(-) бременни жени, тъй като те могат да бъдат по-тежко засегнати.

**БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ**

Безопасността на препаратите на човешкия протромбинов комплекс за употреба по време на бременност не е установена в контролирани клинични проучвания. Експерименталните проучвания при животни не са подходящи за оценка на безопасността по отношение на репродукцията, развитието на зародка и плода, протичането на бременността и перинаталното развитие. Следователно PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 трябва да се използва по време на бременност и кърмене само ако строго показан.

- HIV-PCR е осигуряваща качеството на продуктите тест програма за изследване на геномни последователности на HIV-1 и HIV-2, HBV и HCV.
- HIV-PCR съответства на Hyland Immuno Quality-Assured PCR merase Chain Reaction



## ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

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

## ДОЗИРОВКА

### А) 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 емпиричната 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

### ВАЖНО:

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

При вроден дефицит на фактор IX (хемофилия В) със следните видове кръвоизливи, активността на фактор IX не трябва да бъде по-ниска от предпазвателно ниво на активност в плазмата (% от нормата) за съответния период:

Вид на кръвоизлив	Необходимо терапевтично ниво на фактор IX в плазмата (% от нормата)	Период, през който е необходимо да се поддържа терапевтичното ниво на активност на фактор IX в плазмата
Малък кръвоизлив, напр.: кръвоизлив в ставите	30%	Най-малко 1 ден, в зависимост от тежестта на кръвоизлива
Голям кръвоизлив, напр.: Кръвоизливи в мускулите, екстракция на зъби, лека травма на главата, средно голяма хирургичка операция, кръвоизливи в устната кухина	30-50%	3-4 дни или до адекватно заздравяване на раната

Пациентите, които се нуждаят от по-продължително от 4-5 дневно лечение с PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 трябва да бъдат монитирани внимателно за белези на тромбоза или дисеминирано вътресъдово кръвосъсирване. Тези пациенти 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 и X, пациентите с вроден дефицит на фактор II или X се нуждаят от малки количества PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4.

Времето на полуживот на фактор VII е много кратко. Следователно пациентите с вроден дефицит на фактор VII се нуждаят от големи количества PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4. Тези пациенти трябва да бъдат монитирани внимателно за симптоми на тромбоза или дисеминирано вътресъдово кръвосъсирване.

При определени обстоятелства могат да са необходими по-големи количества от изчислените PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4, особено при определяне на начална доза.

Особено при големи хирургически операции е необходимо прецизно мониториране на заместващото лечение чрез анализ на коагулационния статус.

### Б) Придобит дефицит на факторите на протромбиновия комплекс

Дозировката и продължителността на заместващото лечение 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 (виж: 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 коагулационни тестове.

При тежки кръвоизливи и преди операции с висок риск от кръвотечение, пациентите трябва да получават PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4, за да достигнат нормални стойности на протромбиновото време.

### НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 трябва да се разтвори непосредствено преди приложение. Разтворът трябва да се използва бързо (препаратът не съдържа консерванти). Разтворите, които са мътни или имат утайки, не трябва да се използват. Неизползваният разтвор трябва да се унищожи по подходящ начин.

Препаратът се прилага като се инжектира или инфузира бавно венозно. Препоръчва се да се прилагат не повече от 5 ml/min.

### Разтваряне на лиофилизираната субстанция:

1. Затоплете затворения флакон с разтворителя (Aqua ad injectabilia) на стайна температура (максимално 37°C).

2. Отстранете защитните капачки от флакона с концентрата и разтворителя (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 не докоснете открития край.

5. Обърнете флакона с разтворителя над флакона с концентрата и въведете свободния край на трансферната игла през каучуковата запушалка на концентрата (фиг. D). Разтворителят ще бъде изтеглен във флакона с концентрата с помощта на наличния вакуум.

6. Разделете двата флакона чрез отстраняване на трансферната игла от флакона с концентрата (фиг. E). Внимателно разклатете или завъртете флакона с концентрата, за да се ускори разтварянето.

7. След пълното разтваряне на концентрата въведете приложената въздушна игла (фиг. F) и образуваната пяна ще излезне. Отстранете въздушната игла.

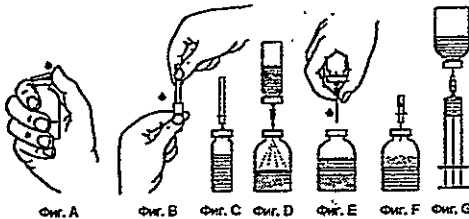
### Инжектиране

1. Отстранете защитното капаче на приложената филтърна игла чрез завъртане и издърпване и поставете филтърната игла върху еднократната спринцовка, съдържаща се в набора. 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 в набора еднократна игла).

### Инфузия

Ако препаратът се прилага чрез инфузия, трябва да се използва еднократна система със съответен филтър.



### ПРЕДОЗИРАНЕ

Употребата на високи дози от човешкия протромбинов комплекс концентрат е свързана с по-често настъпване на миокарден инфаркт, дисеминирано вътресъдово кръвосъсирване, венозна тромбоза и белодробен емболитизъм. Следователно, в случай на предозирание е повишена честотата на развитие на тромбоемболични усложнения или дисеминирано вътресъдово кръвосъсирване при пациенти с риск от настъпване на тези усложнения.

### НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

- В редки случаи са наблюдавани алергични или анафилактични реакции.
- В редки случаи е наблюдавано повишаване на телесната температура.
- Образуване на антитела срещу един или няколко фактори на човешкия протромбинов комплекс.
- Съществува потенциален риск от тромбоемболични усложнения (включително миокарден инфаркт) и консултативна коагулопатия след приложение на човешки плазмен протромбинов комплекс концентрат.
- PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 съдържа малки количества хепарин. Въпреки че са малко вероятни, не могат напълно да се изключат нежелани реакции, свързани с хепарин (алергични реакции, хепарин индуцирана тромбоза/тромбоза тип II) независимо от дозата.

### СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 трябва да се съхранява при температура от 2°C до 8°C. Да не се замразява. Резултатите от проученията за стабилност, извършени при условия на съхранение от +26°C - +32°C потвърждават възможността за транспортиране и съхранение на продукта на стайна температура (по-ниска от 25°C) за период от 6 месеца в обявения срок на годност.

Да се съхранява на места недостъпни за деца.

### СРОК НА ГОДНОСТ

Лиофилизираният продукт има срок на годност три години. След разтваряне PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 трябва да се използва колкото е възможно по-скоро, тъй като препаратът не съдържа консервант. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли поради риск от бактериално замърсяване. PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 не трябва да се използва след изтичане срока на годност, означен върху етикетата!

