

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20230108
Разрешение №	BG/MA/MP - 62563 / 30-05-2023
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Протромплекс Тотал 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Prothromplex Total 500 IU powder and solvent for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: човешки протромбинов комплекс (*human prothrombin complex*).

Протромплекс Тотал 500 IU е прах за инжекционен разтвор за интравенозно приложение. Всеки флакон съдържа следните количества, изразени в IU, от човешките коагулационни фактори:

	на флакон	след реконституиране със 17 ml стерилизирана вода за инжекции
	IU	IU/ml
Човешки коагулационен фактор II*	375 - 708	22,5 – 42,5
375 – 708	417	25
417	500	30
500	500	30
500		

Общото съдържание на протеин за флакон е 250 – 625 mg. Специфичната активност на продукта е най-малко 0,6 IU/mg, изразена като активност на човешки коагулационен фактор IX.

Един флакон съдържа най-малко 333 IU протеин C, пречистен съвместно с кръвните коагулационни фактори.

Активността (IU) на фактор IX е определена чрез едностъпков коагулационен тест, описан в Европейската фармакопея и калибриран спрямо Международния стандарт за концентрати на фактор IX на Световната здравна организация (СЗО).

Активността (IU) на фактор II, фактор VII и фактор X е определена чрез хромогенен метод, описан в Европейската фармакопея и калибриран спрямо Международния стандарт за концентрати на фактор II, фактор VII и фактор X на СЗО.

Активността (IU) на протеин C е определена чрез хромогенен метод, описан в Европейската фармакопея и калибриран спрямо Международния стандарт за концентрати на протеин C на СЗО.

Помощни вещества с известно действие

Протромплекс Тотал 500 IU съдържа изчислена стойност от 68 mg натрий на флакон. Освен това, всеки флакон съдържа хепарин натрий (макс. 0,5 IU/IU фактор IX).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.



Прах: Бяло до светложълто, лиофилизирано прахообразно или компактно сухо вещество.
Разтворител: Стерилизирана вода за инжекции.

След реконституиране, рН на разтвора е 6,5 до 7,5 и осмоларитетът е не по-нисък от 240 mosm/kg.
Разтворът е бистър или леко опалесцентен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на кръвоизливи и периперативна профилактика на кръвоизливи при придобит дефицит на факторите на протромбиновия комплекс, като дефицит, причинен от лечение с антагонисти на витамин К или в случай на предозиране с антагонисти на витамин К, когато се налага бърза корекция на дефицита.

Лечение и периперативна профилактика на кръвоизливи при вроден дефицит на витамин К зависими коагулационни фактори, когато не се разполага с концентрат на пречистен специфичен коагулационен фактор.

Протромплекс Тотал 500 IU е показан при възрастни. Няма достатъчно педиатрични данни, които да препоръчат приложението на Протромплекс Тотал 500 IU при деца.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

С изключение на лечение на кръвоизливи и периперативна профилактика на кръвоизливи при лечение с антагонист на витамин К, по-долу са дадени само общи препоръки за дозиране. Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в терапията на коагулационни нарушения.

Дозировката и продължителността на заместващото лечение зависят от тежестта на коагулационното нарушение, от локализацията и степента на кръвоизлива и клиничното състояние на пациента. Дозировката и честотата на приложение трябва винаги да се изчисляват на база индивидуалното състояние на пациента. Дозите и честотата на прилагане, трябва да бъдат коригирани към различните времена на полуживот в кръвообращението на различните коагулационни фактори в протромбиновия комплекс (вж. точка 5.2).

Изискванията към индивидуалната дозировка могат да бъдат определени само въз основа на редовното определяне на индивидуалните плазмени нива на коагулационните фактори, представляващи интерес, или на общото изследване на нивата на протромбиновия комплекс (напр. Quick's time value, INR, протромбиновото време) и непрекъснато мониториране на клиничното състояние на пациента.

При големи хирургически интервенции от съществено значение е прецизното мониториране на заместителната терапия чрез коагулационни анализи (анализ на специфични коагулационни фактори и/или общи изследвания за нива на протромбиновия комплекс).

Кръвоизливи и периперативна профилактика на кръвоизливи при лечение с антагонисти на витамин К:

При тежки кръвоизливи или преди операции с висок риск от кръвотечение, стремежът трябва да бъде към постигане на нормални стойности (Quick's time value 100%, INR 1,0).



Прилага се следното правило: 1 IU фактор IX /kg телесно тегло повишава Quick's time value с около 1%. Ако приложението на Протромплекс Тотал 500 IU се базира на измервания на INR, дозата ще зависи от INR преди започване на лечението и от таргетната INR.

Трябва да се следват препоръчителните дози от таблицата по-долу (според препоръката, направена в публикацията на Makris и сътр. 2001¹).

Дозиране на Протромплекс Тотал 500 IU според измереното начално INR	
INR	Доза IU/kg (IUs е за Фактор IX)
2,0-3,9	25
4,0-6,0	35
>6,0	50

Корекцията на нарушената хемостаза, индуцирана от антагонист на витамин К се запазва приблизително 6 - 8 часа. Все пак, ефекта от витамин К, ако е приложен едновременно, обикновено се постигат в рамките на 4 - 6 часа. Ето защо, повторно лечение с човешки протромбинов комплекс обикновено не се налага, когато е приложен витамин К.

Тъй като тези препоръки са емпирични и възстановяването и продължителността на ефекта могат да варират, мониторирането на INR по време на лечението е задължително.

Кръвоизливи и периперативна профилактика на вроден дефицит на някой от витамин К зависимите коагулационни фактори, когато не се разполага със специфичен коагулационен фактор:

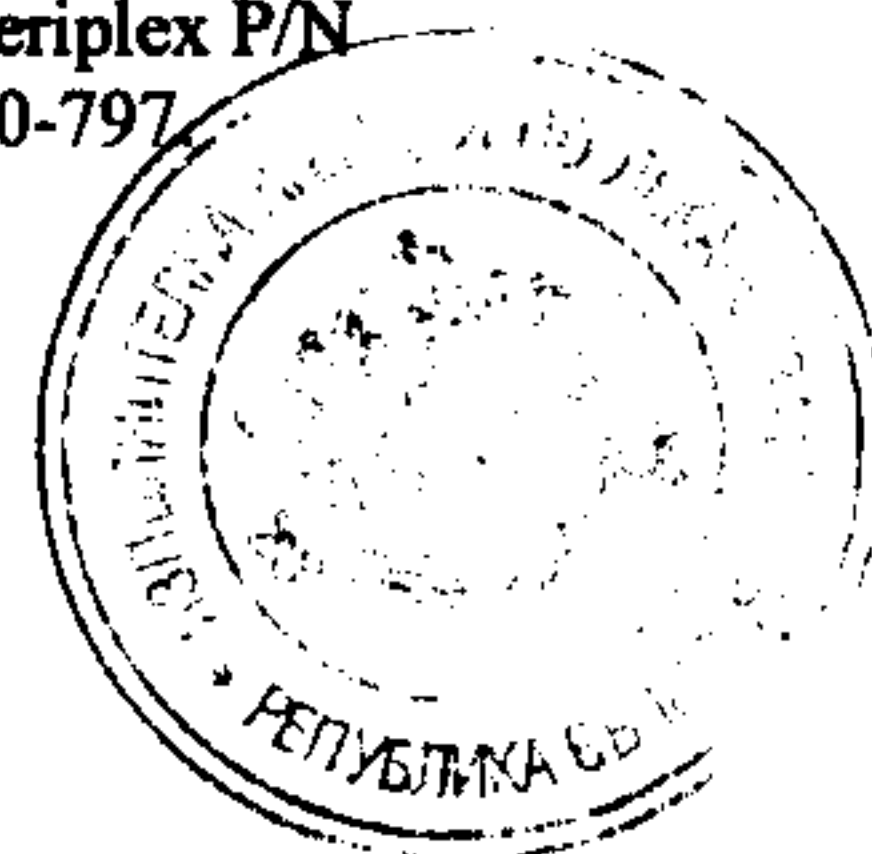
Изчислената необходима доза за лечение се основава на емпирично установеният факт, че приблизително 1 IU фактор VII или фактор IX на kg телесно тегло повишава активността на плазмения фактор IX с около 0,015 IU/ml; и 1 IU фактор VII на kg телесно тегло с около 0,024 IU/ml. Една IU фактор II или X на kg телесно тегло, повишава активността на плазмения фактор II или X с около 0,021 IU/ml.²

Приложената доза от специфичният коагулационен фактор се изразява в международни единици (IU), които са съотносими към актуалния стандарт на СЗО за всеки фактор. Активността в плазмата на специфичния коагулационен фактор се изразява или в проценти (относно нормална човешка плазма), или в международни единици IU (съгласно международния стандарт за концентрати на специфичния фактор).

Една международна единица (IU) активност на коагулационен фактор е еквивалентна на количеството в един ml нормална човешка плазма. Например изчислението на необходимата доза фактор X се основава на емпирично установения факт, че 1 международна единица (IU) фактор X на kg телесно тегло повишава активността на плазмения фактор X с 0,017 IU/ml. Необходимата доза се определя като се използва следната формула:

¹ Makris M, Watson HG: The Management of Coumarin-Induced Over-Anticoagulation Br.J.Haematol. 2001; 114: 271-280

² Ostermann H, Haertel S, Knaub S, Kalina U, Jung K, Pabinger I. Pharmacokinetics of Beriplex P/N prothrombin complex concentrate in healthy volunteers. Thromb Haemost. 2007;98(4):790-797.



Необходими единици = телесно тегло (kg) x желано повишаване на фактор X (IU/ml) x 60,
където 60 (ml/kg) е реципрочната стойност на изчисленото възстановяване.

Ако е известно индивидуалното възстановяване, тази стойност трябва да се използва при изчислението.

Максимална еднократна доза:

За да се коригира INR не е необходимо да се надвишава дозата от 50 IU/kg телесно тегло. Ако тежестта на кръвоизлива налага приложение на по-висока доза, лекуващият лекар трябва да прецени съотношението полза /риск.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Протромплекс Тотал 500 IU при педиатрични пациенти не е установена в клинични изпитвания.

Начин на приложение

Интравенозно приложение.

Протромплекс Тотал 500 IU трябва да се прилага бавно, интравенозно. Препоръчва се да не се прилагат повече от 2 ml/min (60 IU/min).

За инструкции за реконституиране на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Известна алергия към хепарин или анамнеза за хепарин-индуцирана тромбоцитопения.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Трябва да се потърси съвет на специалист с опит в лечението на нарушения на кръвосъсирването.

При пациенти с придобит дефицит на витамин К-зависимите коагулационни фактори (напр. причинени от лечение с антагонисти на витамин К), Протромплекс Тотал 500 IU трябва да се използва само, когато се налага спешна корекция на нивата на протромбиновия комплекс, напр. при масивни кръвоизливи или спешна хирургическа намеса. В други случаи, намаляването на дозата на антагониста на витамин К и/или приложението на витамин К, обикновено е достатъчно.

Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К, могат да имат подлежащо състояние на хиперкоагулация и инфузията на човешки протромбинов комплекс може да го обостри.

При вроден дефицит на някой от витамин К-зависимите коагулационни фактори, трябва да се използва лекарствен продукт, съдържащ специфичния фактор, когато се разполага с такъв.



При употребата на Протромплекс Тотал 500 IU се съобщава за алергичен тип реакции на свръхчувствителност, включващи анафилактични реакции и анафилактичен шок.

Ако се появят алергични или анафилактични реакции, инжекцията/инфузията трябва незабавно да се прекрати. В случай на шок, трябва да се приложи стандартно медицинско лечение на шок.

Тромбоемболия, ДИК, Фибринолиза

Има риск от тромбоза и дисеминирана интравазална коагулация (ДИК), когато пациенти с наследствен или придобит дефицит са лекувани с концентрати на човешки протромбинов комплекс, вкл. Протромплекс Тотал 500 IU, особено при многократно приложение.

При употребата на Протромплекс Тотал 500 IU се съобщава за артериални и венозни тромбоемболични събития, включително миокарден инфаркт, цереброваскуларен инцидент (като инсулт), белодробна емболия и ДИК.

Рискът може да се повиши при лечение на изолиран дефицит на фактор VII, тъй като другите витамин К зависими коагулационни фактори, с по-дълъг полуживот, могат да се акумулират до нива, значително по-високи от нормалните.

Пациентите, които получават концентрати на човешки протромбинов комплекс трябва да бъдат наблюдавани непрекъснато за белези и симптоми на вътресъдова коагулация или тромбоза. Поради рискът от тромбоемболични усложнения, при прилагане на концентрати на протромбинов комплекс трябва особено внимателно да се наблюдават:

- пациенти с коронарно сърдечно заболяване
- пациенти с чернодробно заболяване
- пациенти в пред- или пост-оперативен стадий
- новородени, или
- други пациенти с риск от тромбоемболични събития или дисеминирана интравазална коагулация.

Във всяка от тези ситуации, потенциалната полза от лечението трябва да бъде съпоставена с риска от тези усложнения.

Вирусна безопасност

Стандартните мерки, за да предотвратяване на инфекции, които могат да бъдат предадени чрез употребата на лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, включващи селекция на донорите, изследване на индивидуалните дарявания и на плазмените пулове за специфични маркери за инфекции и включване на ефективни стъпки в производствения процес за инактивиране/отстраняване на вируси. Въпреки това, когато се прилагат лекарствени продукти, произведени от човешка кръв или плазма, не може да бъде напълно изключена възможността от предаването на инфекциозни причинители. Това се отнася и за вируси с неизвестен досега произход или новопоявили се вируси или други патогени.

Предприетите мерки се считат за ефективни спрямо обвити вируси като HIV, HBV и HCV, както и за необвитият HAV вирус.

Предприетите мерки могат да имат ограничен ефект върху необвити вируси като парвовирус B19. Инфекциите, причинени от парвовирус B19, може да са сериозни при бременни жени (инфекция на плода) и за хора с имунен дефицит или повишена еритропоеза (като хемолитична анемия).

Препоръчват се подходящи имунизации (хепатит А и В) на пациенти, при които редовно/повтарящо се прилагат лекарствени продукти, произведени от човешка плазма.

Натрий



Този лекарствен продукт съдържа 68 mg натрий изчислено на флакон или 0,14 mg натрий на Международна единица, еквивалентна на 4,1% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен човек.

Хепарин

Хепарин може да предизвика алергични реакции и намаление на броя на кръвните клетки, което може да засегне системата на кръвосъсирване. Пациенти с анамнеза за индуцирани от хепарин алергични реакции трябва да избягват употребата на хепарин-съдържащи лекарствени продукти.

Педиатрична популация

Няма достатъчно данни, които да препоръчват приложението на Протромплекс Тотал 500 IU при деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, съдържащи човешки протромбинов комплекс, неутрализират ефекта на лечението с антагонистите на витамин К. Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Взаимодействие с биологични изследвания:

Когато се провеждат изследвания за кръвосъсирване, които са чувствителни на хепарин, при пациенти, получаващи високи дози от човешки протромбинов комплекс, трябва да се вземе предвид и хепаринът като съставка на приложения продукт.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Ефектите на Протромплекс Тотал 500 IU върху фертилитета не са установени в контролирани клинични изпитвания.

Безопасната употреба на човешки протромбинов комплекс при бременност и кърмене не е установена. Няма адекватни данни от употребата на Протромплекс Тотал 500 IU при бременни и кърмещи жени.

Проучванията при животни не са подходящи за оценка на безопасността по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие. Затова, Протромплекс Тотал 500 IU трябва да се използва по време на бременност и кърмене, само в случай на безспорни показания.

Вижте точка 4.4 за информация относно риска от инфекция с парвовирус В19 при бременни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нарушения на имунната система

Заместващо лечение с човешки протромбинов комплекс, включително лечение с Протромплекс Тотал 500 IU, може да доведе до образуването на циркулиращи антитела, инхибиращи един или



повече фактори на човешкия протромбинов комплекс. При появата на такива инхибитори, състоянието ще се прояви като слаб клиничен отговор.

Често са наблюдавани алергични или анафилактични реакции.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Често е наблюдавано повишаване на телесната температура.

Съдови нарушения

Съществува риск от тромбоемболични епизоди след приложение на човешки протромбинов комплекс (вижте точка 4.4).

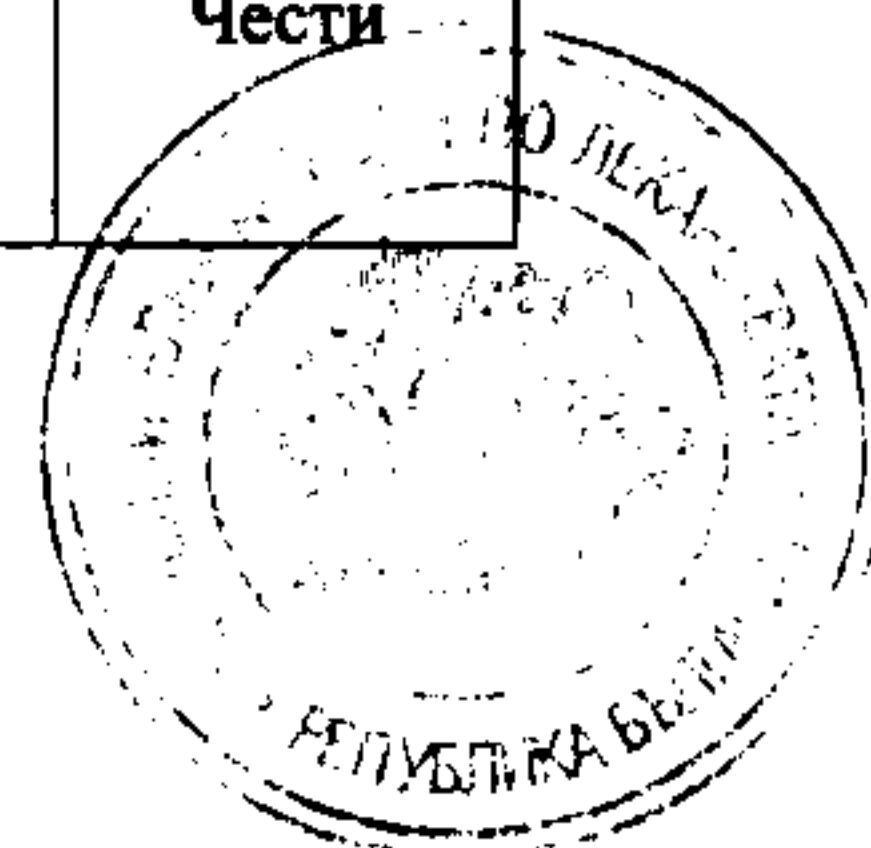
За безопасността относно инфекциозни причинители, вижте точка 4.4.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Острият инфаркт на миокарда, венозната тромбоза и пирексията, представени в табличен списък на нежеланите лекарствени реакции по-долу, са докладвани в едно клинично проучване с Протромплекс Тотал 500 IU, включващо пациенти (n=61) с придобит дефицит на коагулационни фактори (II, VII, IX, X), получавали перорално антикоагулант. Другите нежелани лекарствени реакции, включени в таблицата, са отчетени само при пост-маркетингово приложение, а честотите са дадени според статистическите резултати, приемайки че всяка нежелана лекарствена реакция би могла да се прояви в клиничното изпитване с 61 пациенти.

Нежеланите реакции при Протромплекс Тотал 500 IU са квалифицирани по системо-органен клас по MedDRA (версия 15.1). В рамките на всяка група по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляваща сериозност. Честотите са дефинирани като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас (СОК)	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Дисеминирана вътресъдова коагулация Инхибитори към един или повече фактори от протромбиновия комплекс (фактори II, VII, IX, X)	Чести
Нарушения на имунната система	Анафилактичен шок Анафилактична реакция Свръхчувствителност	Чести
Нарушения на нервната система	Цереброваскуларен инцидент Главоболие	Чести
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност Остър миокарден инфаркт** Тахикардия	Чести
Съдови нарушения	Артериална тромбоза Венозна тромбоза** Хипотония Зачервяване	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Белодробна емболия Диспнея Хрипове	Чести



Стомашно-чревни нарушения	Повръщане Гадене	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария Еритематозен обрив Сърбеж	Чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нефротичен синдром	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Повишена температура**	Чести

Развитие при пациенти с вроден дефицит на фактори.

** Съобщавани при клиничното изпитване.

Нежелани реакции, характерни за класа

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: ангиоедем, парестезия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: реакция на мястото на инфузията

Нарушения на нервната система: летаргия

Психични нарушения: безпокойство

Педиатрична популация

За информация относно педиатричната популация, вижте точка 4.2.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция в Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 890 34 17, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Употребата на високи дози продукти, съдържащи протромбинов комплекс от човешка плазма, е свързана със случаи на миокарден инфаркт, дисеминирана интравазална коагулация, венозна тромбоза и белодробна емболия. Поради това, в случай на предозиране, рискът от развитие на тромбоемболични усложнения или дисеминирана интравазална коагулация се увеличава.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства, коагулационни фактори IX, II, VII и X в комбинация

АТС код: B02BD01

Коагулационните фактори II, VII, IX и X се синтезират в черния дроб с помощта на витамин К и обикновено се наричат протромбинов комплекс.

Фактор VII е зимоген на активната серинова протеаза фактор VIIa, чрез който се стартира външният механизъм на кръвосъсирването. Комплексът тъканен фактор/фактор VIIa активира



коагулационните фактори X и IX, при което се формират коагулационните фактори IXa и Xa. Чрез по-нататъшна активация на коагулационната каскада, протромбинът (фактор II) се активира и превръща в тромбин. Под въздействието на тромбина фибриногенът се превръща във фибрин, което води до образуването на съсиреци. Нормалната продукция на тромбин е от жизнено значение и за функцията на тромбоцитите като част от първичната хемостаза.

Изолиран тежък дефицит на фактор VII води до намаляване на формирането на тромбин и до повишена склонност към кръвоизливи, поради нарушеното формиране на фибрин и увредена първична хемостаза. Изолиран дефицит на фактор IX е една от класическите форми на хемофилия (хемофилия Б). Изолиран дефицит на фактор II или фактор X е много рядък, но в тежки форми те предизвикват склонност към кръвоизливи, подобна на наблюдаваната при класическата хемофилия.

При лечение с антагонисти на витамин К възникват придобити дефицити на витамин К зависимите коагулационни фактори от протромбиновия комплекс. Ако дефицитът придобие тежка форма, се появява силна тенденция към кръвоизливи, характеризирани се предимно с ретроперитонеални или церебрални кръвоизливи, а не с мускулни или ставни кръвоизливи. Тежката чернодробна недостатъчност също води до силно понижаване на нивата на витамин К зависимите фактори на протромбиновия комплекс и до клинично изразена склонност към кръвоизливи, което обаче, често е комплексна проява, поради едновременно протичащата вътресъдова коагулация, ниски нива на тромбоцити, недостиг на инхибитори на кръвосъсирването и нарушена фибринолиза.

Приложението на концентрати на човешки протромбинов комплекс води до повишаване на плазмените нива на витамин К зависимите коагулационни фактори и може временно да коригира нарушенията в кръвосъсирването при пациентите с дефицит на един или няколко от тези фактори.

Педиатрична популация

Няма достатъчно данни, които да препоръчват приложението на Протромплекс Тотал 500 IU при деца.

5.2 Фармакокинетични свойства

Коагулационен фактор	Полуживот
Фактор II	40 – 60 часа
Фактор VII	3 – 5 часа
Фактор IX	16 – 30 часа
Фактор X	30 – 60 часа

5.3 Предклинични данни за безопасност

Факторите на човешкия протромбинов комплекс (в концентрат) са нормална съставка на човешката плазма и действат по същия начин като ендогенните коагулационни фактори.

Тъй като високите дози водят до обемно претоварване, изследването за токсичност след еднократно приложение няма значение. Изследванията на животни за токсичност при многократно прилагане са неприложими, поради развитието на антитела към хетероложните протеини.

Тъй като човешките коагулационни фактори не показват канцерогенност или мутагенност, експериментални проучвания, особено върху хетероложни видове, не се приемат за необходими.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Прах: Натриев хлорид
Натриев цитрат
Хепарин натрий NMT 0,2 – 0,5 IU/IU FIX
Антитромбин III 12,5 - 25 IU на флакон (0,75 - 1,5 IU/ml)

Разтворител:
стерилизирана вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6. При реконституиране трябва да се използва само приложения комплект за реконституиране и инжекцията/инфузията трябва да се извършва само с осигурения за това комплект.

Както при всички продукти, съдържащи коагулационни фактори, ефикасността и поносимостта на лекарствения продукт могат да се повлияят от смесването му с други лекарствени продукти. Препоръчва се общият венозен път да се промие с изотоничен разтвор на натриев хлорид, преди или след употребата на Протромплекс Тотал 500 IU.

6.3 Срок на годност

3 години.

В рамките на обявения срок на годност продуктът може да се съхранява при стайна температура (макс. 25°C) за период до 6 месеца. Началото и края на периода на съхранение на стайна температура трябва да се отбележи върху опаковката. След съхранение на стайна температура Протромплекс Тотал 500 IU не трябва да се връща в хладилник (2°C до 8°C), а трябва да се използва до шест месеца или да се изхвърли след преминаване на този 6-месечен период.

Документираната химическа и физическа стабилност е демонстрирана за 3 часа, при съхранение между 20°C и 25°C.

От микробиологична гледна точка Протромплекс Тотал 500 IU трябва да се използва незабавно след реконституиране, тъй като продуктът не съдържа консерванти. Ако не бъде приложен незабавно, потребителят е отговорен за времето и условията на съхранение преди приложение. Готовият за употреба разтвор не трябва да се връща в хладилник.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прахът се предлага във флакони от безцветно стъкло с обработена повърхност (хидролитичен клас II), разтворителят - във флакони от безцветно стъкло с обработена повърхност (хидролитичен клас I). Флаконите и на двата продукта се затварят със запушалка от бутилова гума.

Съдържание на опаковката:



- 1 флакон с Протромплекс Тотал 500 IU прах за инжекционен разтвор
- 1 флакон със 17 ml стерилизирана вода за инъекции
- 1 медицинско изделие Mix2vial за разтваряне

Размер на опаковката:

- 1 x 500 IU

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

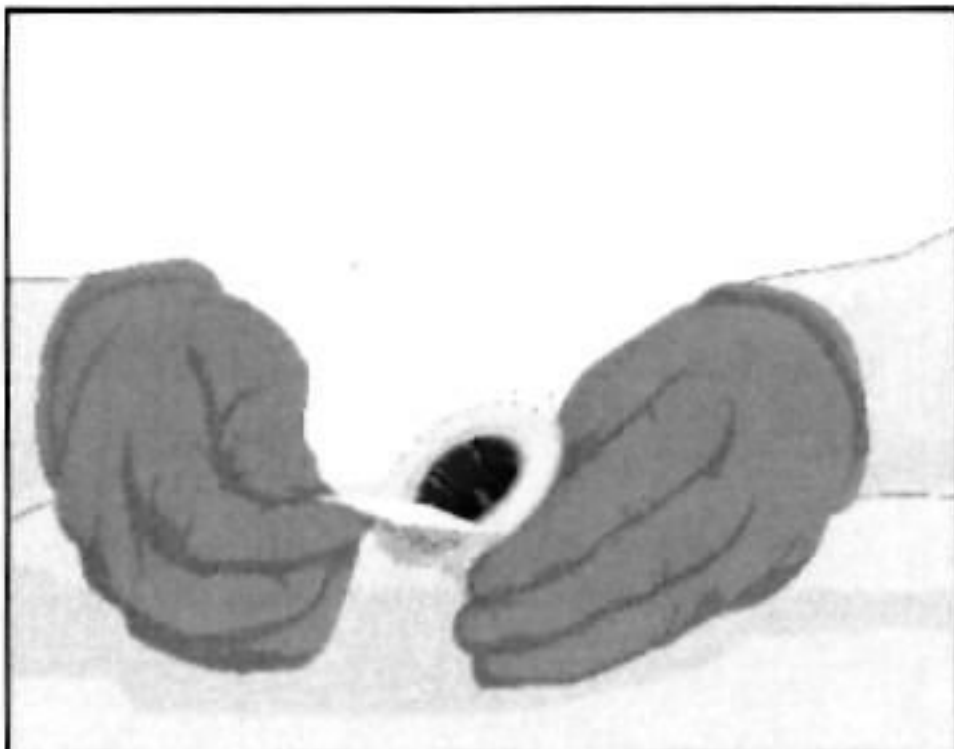
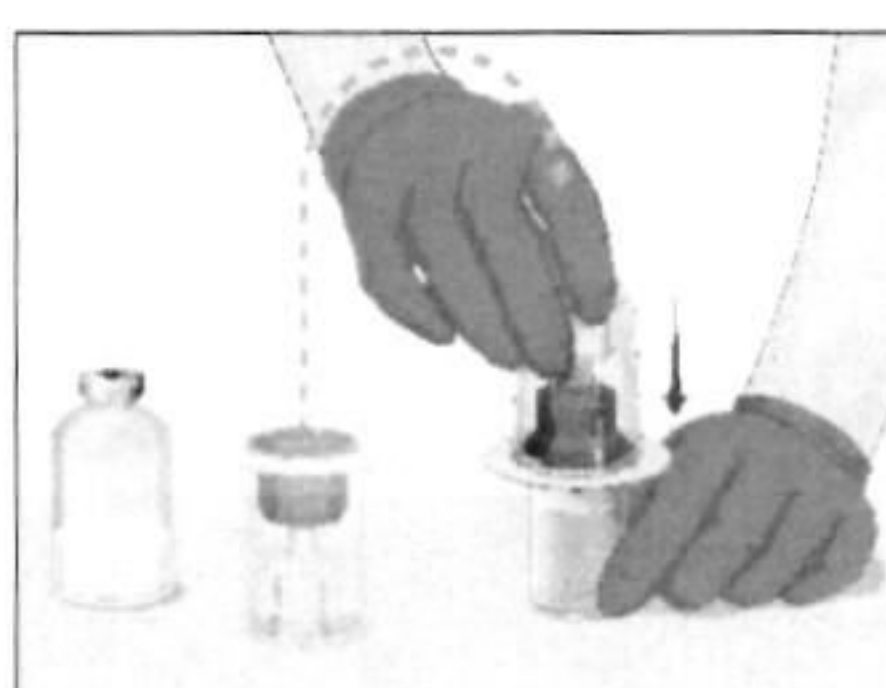
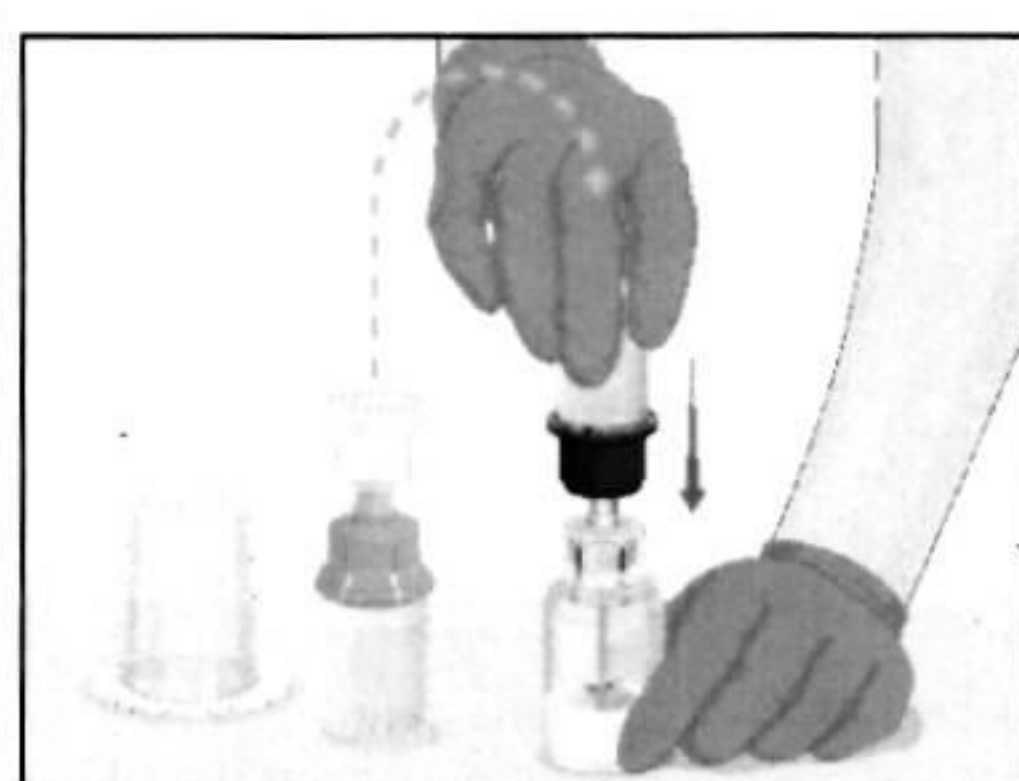
Общи инструкции

- За подготовка на разтвора трябва да се използва само приложеният комплект за разтваряне.
- Проверете срока на годност и се уверете, че Протромплекс Тотал прах за инжекционен разтвор и вода за инъекции (разтворител) са на стайна температура преди приготвяне. Да не се използва след изтичане срока на годност, отбелязан върху етикетите и картонената опаковка.
- Използвайте антисептична техника (чисти условия с ниско съдържание на микроби) и равна работна повърхност по време на процедурата за разтваряне. Измийте ръцете си и сложете чисти ръкавици (използването на ръкавици не е задължително).
- Затоплете неотворения флакон, съдържащ разтворителя (стерилизирана вода за инъекции) до стайна или телесна температура (максимум 37 °C).
- Протромплекс Тотал трябва да се разтваря само непосредствено преди приложение. Разтворът е бистър или леко опалесциращ. Мътните разтвори или тези с видими частици трябва да се изхвърлят.

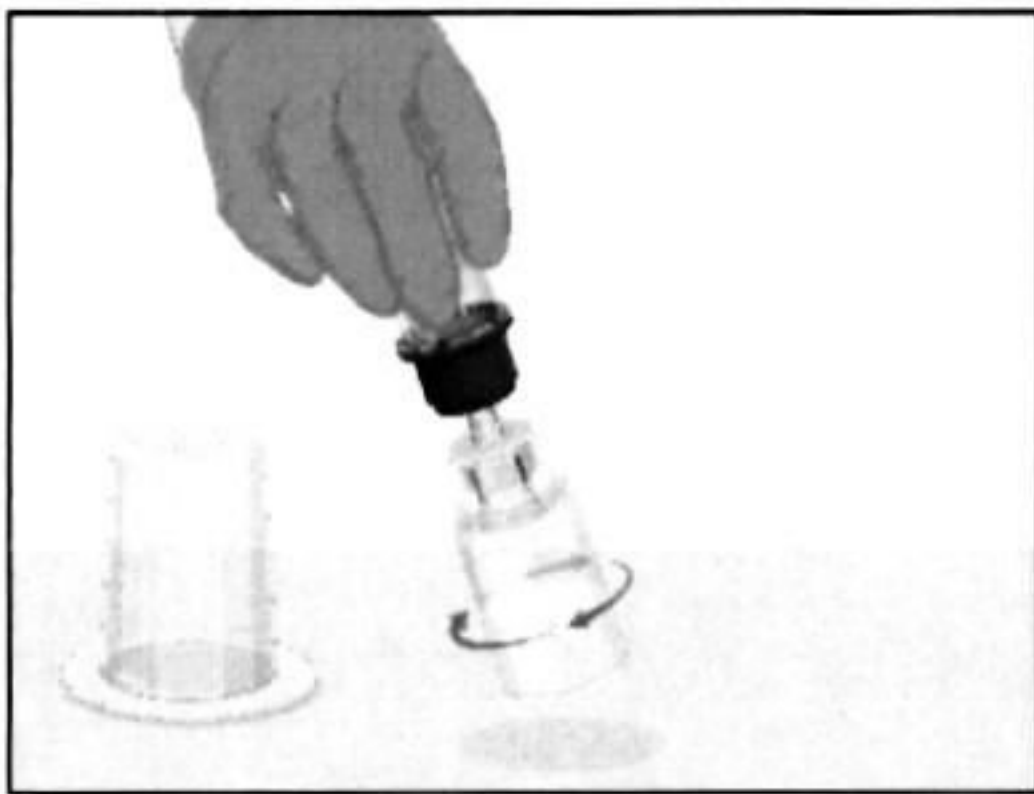
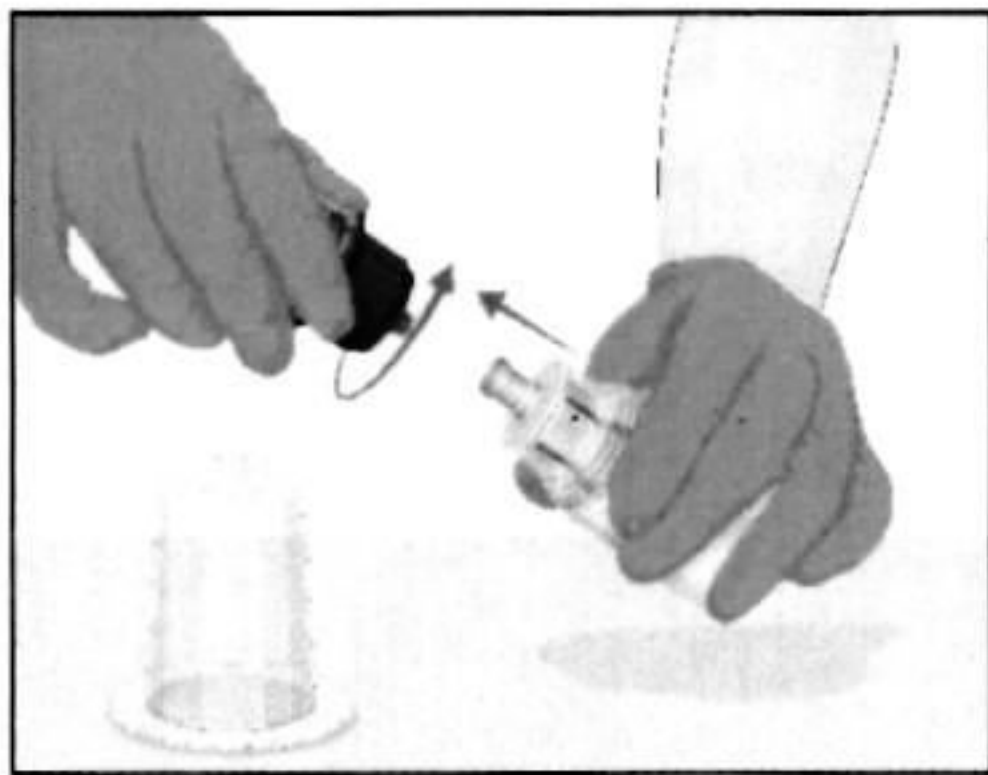
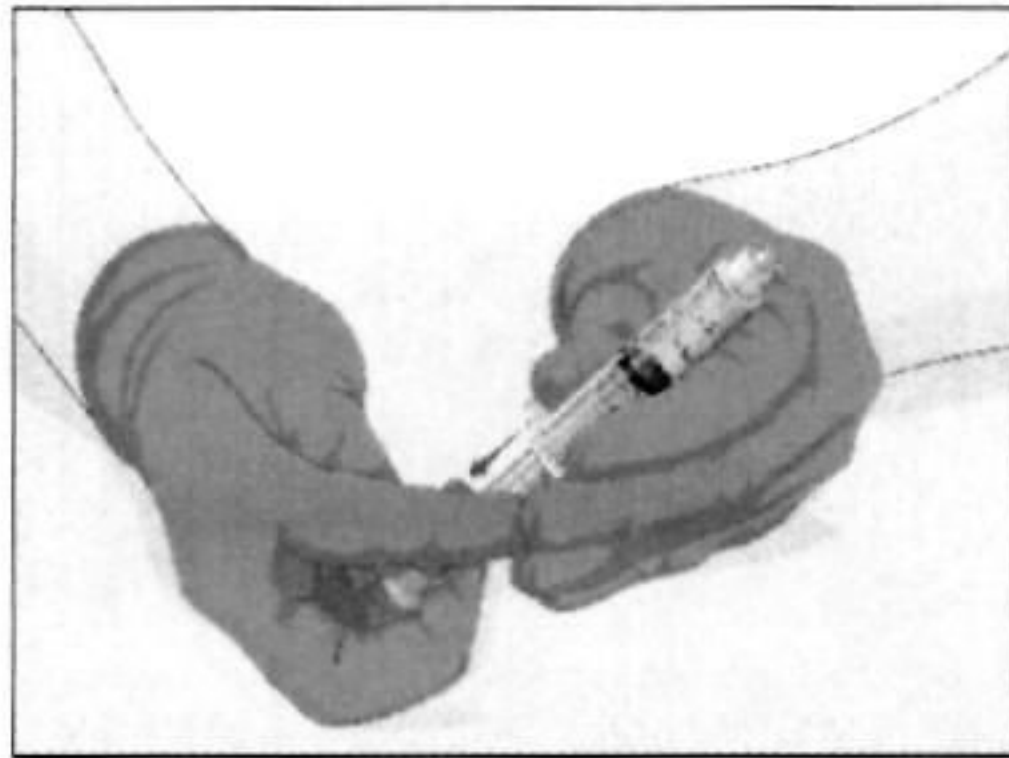
Инструкции за разтваряне на праха за инжекционен разтвор:

	Steps	Image
1	• Отстранете предпазните капачки от флакона с праха и флакона с разтворителя.	
2	• Дезинфекцирайте всяка запушалка, като я избършете за няколко секунди с отделен стерилен тампон, напоен със спирт (или друг подходящ стерилизиращ разтвор). • Оставете гумената запушалка да изсъхне. Поставете флаконите върху равна повърхност.	

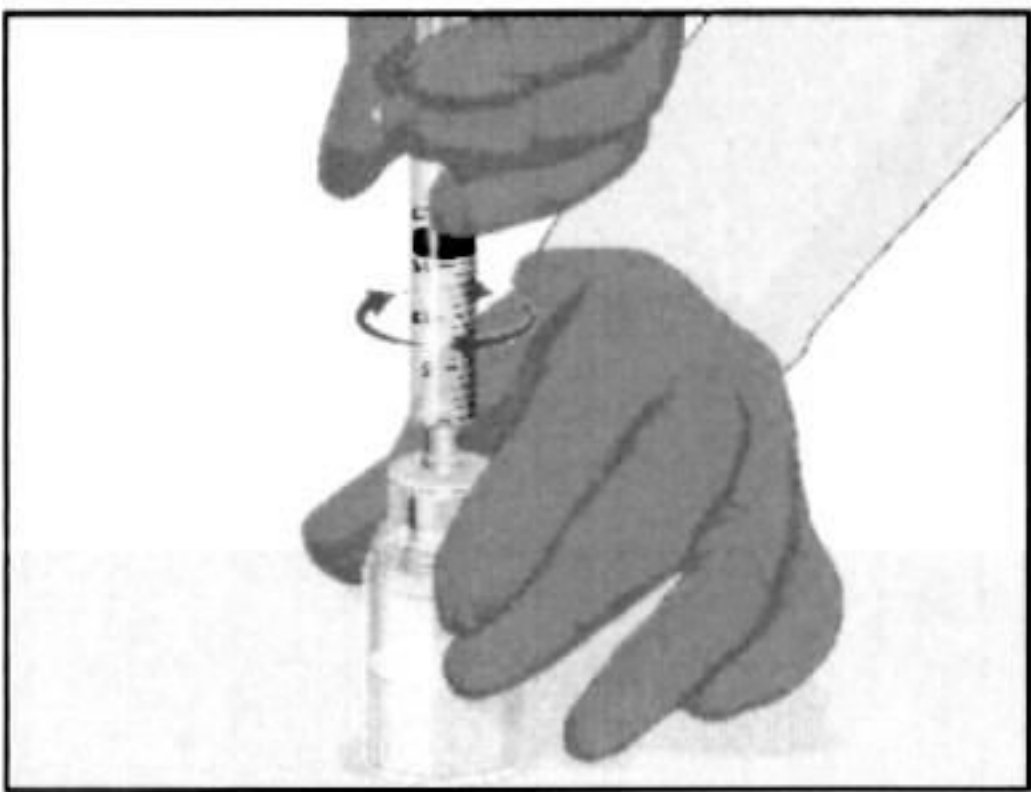
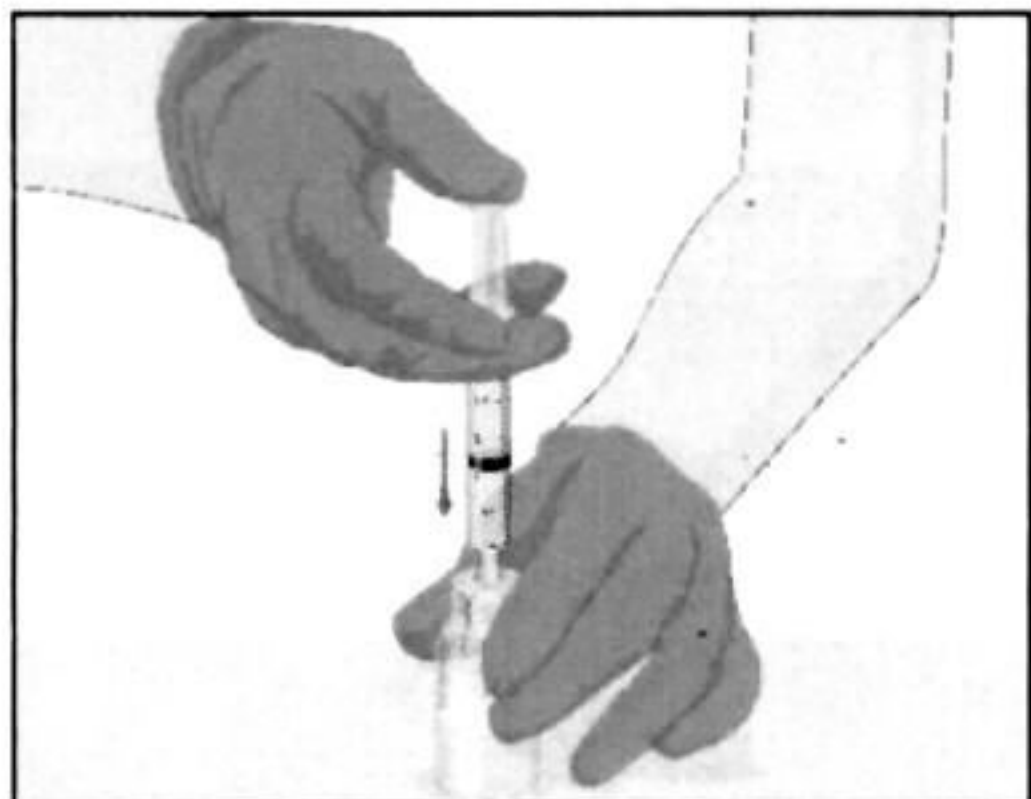
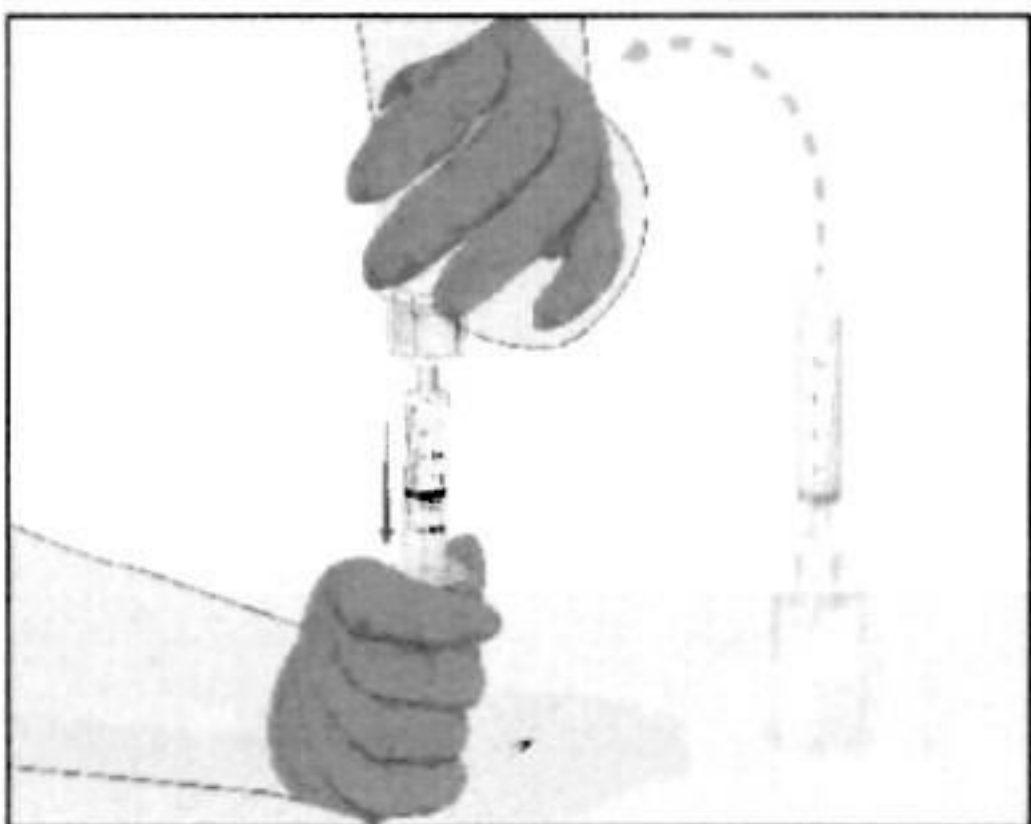


	Steps	Image
3	- Отворете опаковката на Mix2Vial устройството като напълно отлепите капака, без да докосвате вътрешността на опаковката. - Не изваждайте Mix2Vial устройството от опаковката.	
4	- Обърнете опаковката с Mix2Vial устройството надолу и я поставете върху горната част на флакона с разтворител. - Поставете плътно синия пластмасов шип на устройството в центъра на запушалката на флакона като натиснете право надолу. Хванете опаковката за ръба и я повдигнете от Mix2Vial устройството. - Внимавайте да не докоснете прозрачния пластмасов шип. - Флаконът с разтворител вече има свързано към него Mix2Vial устройство и е готов за свързване към флакона Протромплекс Тотал.	
5	- За да свържете двата флакона (флакона с разтворителя към флакона Протромплекс Тотал), обърнете флакона с разтворителя и го поставете върху флакона, съдържащ прах Prothromplex TOTAL. - Поставете прозрачния пластмасов шип в запушалката на флакона Протромплекс Тотал, като натиснете силно надолу. Това трябва да се направи веднага, за да се предпази течността от микроби. - Разтворителят ще потече във флакона Протромплекс Тотал чрез вакуум. Проверете дали целият разтворител е прехвърлен. - Не използвайте, ако вакуумът е нарушен и разтворителят не постъпва във флакона Протромплекс Тотал.	



	Steps	Image
6	- Внимателно и непрекъснато завъртете свързаните флакони, докато се разтворят, или оставете разтворения продукт да престои 5 минути, след което внимателно завъртете, за да сте сигурни, че прахът е напълно разтворен. - Не разклащайте. Разклащането ще повлияе неблагоприятно на продукта. Не съхранявайте в хладилник след разтваряне.	
7	- Разкачете двете страни на Mix2Vial една от друга, като държите прозрачната (пластмасова) страна на устройството Mix2Vial, прикрепено към флакона Протромплекс Тотал с едната ръка, и синята (пластмасова) страна на Mix2Vial устройството, прикрепено към флакона с разтворителя, с другата ръка. - Завъртете синята пластмасова страна обратно на часовниковата стрелка и внимателно издърпайте двата флакона. - Не докосвайте края на пластмасовия конектор, прикрепен към флакона Протромплекс Тотал, където се съдържа разтвореният продукт. - Поставете флакона Протромплекс Тотал върху равна работна повърхност. Изхвърлете празния флакон с разтворител.	
8	- Изтеглете въздух в празна, стерилна пластмасова спринцовка за еднократна употреба, като издърпате буталото. - Количеството въздух трябва да е равно на количеството разтвор Протромплекс Тотал, което ще изтеглите от флакона.	



	Steps	Image
9	Оставете докато флаконът Протромплекс Тотал (съдържащ разтворения продукт) се намира върху плоска работна повърхност, свържете спринцовката към прозрачния пластмасов конектор и я завъртете по посока на часовниковата стрелка.	
10	Хванете флакона с една ръка, а с другата ръка избутайте целия въздух от спринцовката във флакона.	
11	- Обърнете свързаната спринцовка и флакона Протромплекс Тотал, така че флаконът да е отгоре. Уверете се, че сте натиснали буталото на спринцовката. Изтеглете Протромплекс Тотал в спринцовката, като бавно издърпате буталото. - Не натискайте и дърпайте разтвора напред-назад между спринцовката и флакона. Това може да навреди на лекарството.	
12	- Когато сте готови за вливане, отстранете спринцовката, като я завъртите обратно на часовниковата стрелка. Проверете спринцовката визуално за наличие на частици. Разтворът трябва да бъде бистър и леко опалесцентен. - Ако разтворът е мътен или с отлагания, не го използвайте.	

Указания за приложение

Проверете приготвения разтвор в спринцовката за частици и промяна на цвета преди приложение. Разтворът трябва да е бистър, безцветен и без частици. Филтърът, включен в Mix2Vial устройството, премахва напълно тези частици. Филтрирането не влияе на изчисленията на



дозировката. **Разтворът в спринцовката** не трябва да се използва, ако е мътен или съдържа люспи или частици след филтриране.

1. Прикрепете инфузионната игла към спринцовка, съдържаща разтвор на Протромплекс Тотал. За удобство се препоръчва комплект за инфузия с игла тип «бътерфлай». Насочете иглата нагоре и отстранете всички въздушни мехурчета, като леко потупате спринцовката с пръст и бавно и внимателно изтласкате въздуха от спринцовката и иглата. Поставете турникет и подгответе мястото за инфузия, като избършете добре кожата със стерилен тампон, напоен със спирт (или друг подходящ стерилизиращ разтвор).
2. Поставете иглата във вената и отстранете турникета. Бавно влейте Протромплекс Тотал. Не вливайте по-бързо от 2 ml на минута. Отстранете празната спринцовка.

Забележка:

Не отстранявайте иглата тип «бътерфлай», докато всички спринцовки не бъдат инфузирани и не докосвате Luer порта, към който се свързва спринцовката.

3. Извадете иглата от вената и използвайте стерилна марля, за да притиснете мястото на инфузия за няколко минути.

Не поставяйте отново капачката на иглата. Поставете иглата, спринцовката и празния флакон Протромплекс Тотал и разтворителя в контейнер за правилно изхвърляне на остри предмети. Не изхвърляйте тези консумативи в обикновенната домашна смет.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20230108

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04.2023

