

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

УМАН КОМПЛЕКС 500 IU прах и разтворител за инфузионен разтвор
UMAN COMPLEX 500 IU powder and solvent for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Човешки коагулационен Фактор IX (Christmas factor)
Човешки коагулационен Фактор II (prothrombin)
Човешки коагулационен Фактор X (Stuart-Prower factor)

Количествен състав:

Човешки коагулационен Фактор IX	500 IU/ флакон
Човешки коагулационен Фактор IX след разтваряне	25 IU/ml (500 IU /20 ml).
Човешки коагулационен Фактор II	500 IU/ флакон
Човешки коагулационен Фактор IX след разтваряне	25 IU/ml (500 IU /20 ml)
Човешки коагулационен Фактор X	400 IU/ флакон
Човешки коагулационен Фактор X след разтваряне	20 IU/ml (400 IU /20 ml)
Обем на разтворителя	20 ml

Фактор IX е титриран спрямо Международния стандарт за фактор IX.
Общото белтъчно съдържание за флакон е ≤ 300 mg. Специфичната активност на продукта е висока от 0,6 IU/mg, представена като активност на фактор IX.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа до 92 mg натрий на флакон от 20 ml. За пълен списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор.

Лекарственият продукт е бял или леко оцветен прах или ронлива фаза, силно хигроскопична.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на кръвоизливи и периперативна профилактика на кръвенето при придобит дефицит на фактори на протромбиновия комплекс, като дефицит предизвикан от антикоагуланти, на антагонист на витамин К или при предозиране с витамин К антагонисти, когато е необходима бърза корекция на дефицита.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20040521

Разрешение № 86/44446-55867

Одобрение № 03.09.2021



Лечение на кръвоизливи и периперативна профилактика на кръвенето при вроден дефицит на витамин К зависимите коагулационни фактори, когато не е наличен продукт със специфичния фактор на кръвосъсирването.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

По-долу са дадени само общи насоки за дозировката. Лечението трябва да се започне само под наблюдение на лекар с опит при лечението на нарушения в кръвосъсирването. Дозировката и продължителността на заместителната терапия зависят от тежестта на нарушението, локализацията и тежестта на кръвенето и клиничното състояние на пациента.

Количеството и честотата на приложение трябва да се изчисляват строго индивидуално.

Интервалите на прилагане трябва да бъдат адаптирани към различния полуживот на коагулационните фактори на протромбиновия комплекс (вижте точка 5.2). Индивидуалната дозировка може да бъде определена само, чрез редовно определяне на нивата на отделните коагулационни фактори или с тестване на нивата на протромбиновия комплекс (протромбиново време, INR) и последващо наблюдение на клиничното състояние на пациента.

В случай на големи хирургични интервенции, точното проследяване на заместителната терапия чрез изследване на коагулацията е от съществена важност (изследване на нивата на коагулационни фактори или тестване на нивата на протромбиновия комплекс).

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

Дозата ще зависи от INR преди лечението и желаното INR. Корекцията на предизвиканото от антагонистите на витамин К нарушение в хемостазата продължава 6 до 8 часа. В случай, че е приложен едновременно с концентрат на факторите на протромбиновия комплекс, ефектът от витамин К настъпва след 4 до 6 часа. След приложение на витамин К обикновено не се налага системно лечение с концентрат на факторите на протромбиновия комплекс.

Тъй като тези препоръки имат емпиричен характер, възстановяването и ефекта от прилагането на препарата могат да варират. Затова проследяването на INR по време на лечението е задължително.

Кръвоизливи и периперативна профилактика при вроден дефицит на някой от витамин К зависимите фактори на кръвосъсирване, когато не е наличен продукт със специфичния фактор на кръвосъсирването

Необходимата доза за лечение е изчислена емпирично, като 1 IU фактор IX на килограм телесно тегло повишава активността на човешки коагулационен фактор IX с 0.01 IU/ml; 1 IU фактор II или фактор X за килограм телесно тегло, повишава активността на човешки коагулационни фактори II и фактор X, съответно с 0.02 и 0.017 IU/ml.

Дозировката на специфичния коагулационен фактор, който трябва да се приложи, се изразява в международни единици (IU), които са определени спрямо настоящия стандарт на СЗО за всеки коагулационен фактор. Активността на специфичния коагулационен фактор в плазмата се изразява или в проценти (по отношение на нормалната човешка плазма), или в международни единици (по отношение на Международния стандарт за коагулационен фактор в плазма).

Една международна единица (IU) коагулационен фактор е еквивалентна на активността на коагулационния фактор в 1 ml нормална човешка плазма.

Например, изчисляването на необходимата доза фактор X е базирана на емпирично установени



факт, че 1 IU фактор X за килограм телесно тегло повишава нивото на човешки коагулационен фактор X с 0.017 IU/ml.

Необходимата доза се определя, като се използва следната формула:

Необходими единици = телесно тегло (kg) x желаното повишение на фактор X (IU/ml) x 60

Където 60 (ml/kg) е реципрочната стойност на изчисленото възстановяване.

Ако индивидуалното очаквано ниво на възстановяване е известно, неговата стойност може да бъде използвана при пресмятането.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на УМАН КОМПЛЕКС при педиатричната популация все още не е установена.

Начин на приложение

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6. УМАН КОМПЛЕКС трябва да се инжектира венозно или чрез бавна интравенозна инфузия. Препоръчва се прилаганата доза да не е по-висока от 100 IU/kg телесно тегло за 24 часа.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Известна алергия към хепарин или предишна 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 прилагания продукт трябва да бъдат ясно записани.

При прилагане трябва да бъде потърсено мнението на специалист в лечението на коагулационните заболявания.

При пациенти с придобит дефицит на витамин К зависими коагулационни фактори (както и при пациенти с предизвикана от антагонисти на витамин К коагулопатия) УМАН КОМПЛЕКС трябва да се използва само когато е необходима бърза корекция на нивата на протромбиновия комплекс, като например при големи кръвоизливи или нужда от спешна хирургична намеса. В останалите случаи, намаляването на дозата на витамин К антагонистите и/или прилагането на витамин К обикновено е достатъчно.

Пациентите, приемащи антагонисти на витамин К могат да имат скрита хиперкоагулация и инфузията на човешки протромбинов комплекс може да влоши това състояние.

При придобит дефицит на който и да е от витамин К зависимите фактори, трябва да се прилага специфичният липсващ фактор, ако е наличен.

Ако се появи алергична или анафилактичен тип реакция, инфузията трябва незабавно да се прекрати.

В случай на шок, трябва да се предприемат съответните мерки, според действащите указания.

Важна информация за помощните вещества на УМАН КОМПЛЕКС



Този лекарствен продукт съдържа до 92 mg натрий на флакон от 20 ml, което се равнява на 4,6% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием на 2 g натрий за възрастен.

Вирусна безопасност

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции в резултат на употребата на лекарствени продукти, произведени от човешка кръв или плазма, включват селекция на донорите, скрининг на всяко отделно даряване и сборната плазма за специфични маркери на инфекциите и включване на ефективни производствени стъпки за инактивиране и отстраняване на вирусите. Въпреки това, когато се прилагат лекарствени продукти, произведени от човешка кръв или плазма, вероятността за предаване на инфекция не може да бъде напълно изключена. Това се отнася и за неизвестни или новопоявили се вируси и други патогени.

Мерките, които се предприемат се считат за ефективни за обвити вируси, като HIV, HBV и HCV, както и за необвити HAV. Мерките, които се предприемат не могат да се определят като достатъчни за някои необвити вируси, като B19. Инфектирането с парвовирус B19 може да бъде сериозно за бременни жени (инфекция на плода) и за индивиди с имунодефицит или увеличена еритропоеза (хемолитична анемия).

На пациентите, които се лекуват с човешки протромбинов комплекс, се препоръчва подходяща имунизация (срещу хепатит А и В).

Препоръчва се всеки път, когато на пациента се прилага УМАН КОМПЛЕКС, да се записват името и партидният номер на продукта, с оглед създаването на връзка между пациента и приложената партида.

Приложението на човешки протромбинов комплекс се свързва с повишен риск от дисеминирана интраваскуларна коагулопатия, тромбоемболични усложнения и инфаркт на миокарда. Пациентите, на които се прилага човешки протромбинов комплекс трябва внимателно да бъдат следени за признаци на вътресъдово кървене или тромбоза.

Поради потенциалния риск от тромбоемболични усложнения е необходимо отблизо да се следи за първи признаци на тромботична и консумативна коагулопатия като се прилага подходящото биологично тестване, когато продуктът се прилага на пациенти с доказани коронарно сърдечни заболявания или инфаркт на миокарда, на пациенти с чернодробно заболяване, на пациенти в постоперативно състояние, новородени или при пациенти с висок риск за проява на тромбоемболични състояния или дисеминирана интраваскуларна коагулопатия (ДИК). При всяко от тези състояния трябва да се преценява евентуалната полза от приложението на УМАН КОМПЛЕКС, спрямо риска от развитие на усложнения.

Няма данни за употреба на УМАН КОМПЛЕКС при случай на перинатално кървене, предизвикано от дефицит на витамин К при новородени.

Това лекарство съдържа до 0,20 mmol (или 4,6 mg) натрий на ml от готовия разтвор (еквивалентни на 4 mmol или 92 mg натрий на флакон).

Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Продуктите, съдържащи човешки протромбинов комплекс неутрализират ефекта от лечението с витамин К антагонисти.

Няма известни взаимодействия на факторите на протромбиновия комплекс с други лекарствени продукти.



Взаимодействие при биологично тестване

Когато се прави тест за ниво на кръвосъсирване, който е чувствителен към хепарин, при пациенти, които са получили високи дози човешки протромбинов комплекс, трябва да се вземе под внимание хепаринът като съставна част на приложения продукт.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употребата на човешкия плазмен концентрат на факторите на протромбиновия комплекс по време на бременност не е определена чрез контролирани клинични изпитвания.

Експерименталните проучвания при животни са недостатъчни за оценка на безопасността по отношение на репродуктивността, развитието на плода, хода на бременността, пре- и постнаталното развитие.

Поради това, човешки плазмен концентрат на протромбиновия комплекс трябва да се използва по време на бременност и кърмене само, ако е строго показан.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В редки случаи са наблюдавани алергични или анафилактичен тип реакции.

Заместващата терапия с човешки протромбинов комплекс рядко води до образуване на антитела срещу един или няколко човешки коагулационни фактора на протромбиновия комплекс. При наличието на такива инхибитори, състоянието се проявява като недостатъчен клиничен отговор. В редки случаи се наблюдава повишение на температурата.

След приложение на концентрат на факторите на протромбиновия комплекс съществува риск от развитие на тромбоемболични усложнения, като емболизъм и тромбоза, дисеминирана интраваскуларна коагулопатия и инфаркт на миокарда (вижте също точка 4.4).

За безопасност по отношение на трансмисивни инфекции вижте точка 4.4.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид.

Следващата таблица е съгласно системно-органната класификация (СОК и предпочитан термин за ниво) по MedDRA.

Честотата е на база данните от клинични проучвания, в съответствие със следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA Стандартизирана система за класификация	Нежелана реакция MedDRA PT	Честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Неизвестна
Съдови нарушения	Емболизъм	Неизвестна
	Тромбоза	Неизвестна



	Дисеминирана интраваскуларна коагулопатия	Неизвестна
	Инфаркт на миокарда	Неизвестна
Общи нарушения и ефекти на мястото на прилагане	Повишена температура	Неизвестна
Диагностични изследвания	Инхибиторни антитела	Неизвестна

Педиатрична популация

Няма данни относно употребата в педиатричната популация.

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 чрез национална система за съобщаване.

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Употребата на високи дози човешки протромбинов комплекс е свързана със случаи на миокарден инфаркт, дисеминирана интраваскуларна коагулопатия, венозна тромбоза, белодробен емболизъм. По тази причина в случай на предозиране е повишена честотата на развитие на тромбоемболични усложнения и дисеминирана интраваскуларна коагулопатия.

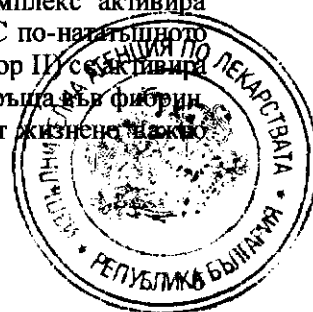
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства, човешки коагулационни фактори IX, II и X в комбинация. АТС код: **B02BD01**

Коагулационните фактори II, VII, IX и X, които се синтезират в черния дроб с помощта на витамин К. Заедно често се наричат Протромбинов Комплекс

Фактор VII е проензим на активирания серин протеазен фактор VIIa, с който се иницира външния път на кръвосъсирването. Тъканният фактор - фактор VIIa комплекс активира коагулационните фактори X и IX, при които се формират фактори Xa и IXa. С по-нататъшното активизиране на протромбиновата коагулационна каскада протромбинът (фактор II) се активира и се превръща в тромбин. Чрез действието на тромбина, фибриногенът се превръща във фибрин, което води до образуване на тромб. Нормалното образуване на тромбин е от жизнено важно значение за функцията на тромбоцитите, като част от първичната хемостаза.



Изолираният тежък дефицит на фактор VII води до намаляване на формирането на тромбин и склонност към кървене, дължащо се на нарушение в образуването на фибрин и нарушена първична хемостаза. Изолираният дефицит на фактор IX е една от формите на класическата хемофилия (Хемофилия В). Изолираният дефицит на фактор II или X е много рядък, но в тежка форма, предизвиква склонност към кървене подобна на тази при класическата форма на хемофилия.

Придобитият дефицит на витамин К зависими коагулационни фактори, се наблюдава по време на лечение с антагонисти на витамин К. Ако този дефицит стане тежък като резултат се проявява тежка склонност към кървене, характеризиращо се по-често с ретроперитонеални или мозъчни кръвоизливи, от колкото до мускулни и ставни хеморагии. Тежката чернодробна недостатъчност също води до значително намаляване на нивата на витамин К зависимите коагулационни фактори и склонност към кървене, което обаче често е в резултат на комбинация от ниската степен на интраваскуларната коагулация, ниските нива на тромбоцитите, дефицитът на коагулационни инхибитори и нарушена фибринолиза.

Приложението на човешкия протромбинов комплекс увеличава плазмените нива на витамин К зависимите коагулационни фактори и може временно да коригира дефекта на кръвосъсирването при пациенти с дефицит на един или няколко от тези фактори.

5.2. Фармакокинетични свойства

Коагулационен фактор	Полуживот
Фактор II	40 до 60 часа,
Фактор IX	16 до 30 часа
Фактор X	30 до 60 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Факторите в протромбиновия комплекс концентрат са съставка на човешката плазма и действат като ендогенните фактори на протромбиновия комплекс.

Тестове за остра токсичност са статистически незначими, тъй като по-високите дози водят до претоварване.

Изпитването за токсичност при многократно приложение при животни е неприложимо, поради образуването на антитела към хетероложен протеин.

Дори дози, няколко пъти по-високи от препоръчаните дози на килограм тегло при хора, не са показали токсичен ефект при опити с животни.

Тъй като в клиничната практика няма данни за канцерогенен или мутагенен ефект на факторите на протромбиновия комплекс, експерименталните проучвания, в частност при хетероложни видове, не се считат за задължителни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Флакон с прах:

Натриев хлорид	162.0 mg
Натриев цитрат	51.6 mg
Глицин	92.6 mg
Хепарин	≤ 250 IU ($\leq 12,5$ IU/ml)
Антитромбин III	$\leq 2,5$ IU ($\leq 0,125$ IU/ml)



Флакон с разтворител:
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Човешкият протромбинов комплекс концентрат не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Трябва да се използват само включените в опаковката набори, защото лечението може да се опорочи, поради адсорбция на коагулационните фактори върху вътрешната повърхност на някое друго медицинско изделие за инжекция/инфузия.

6.3 Срок на годност

3 години.

Веднъж разтворен продуктът трябва да бъде използван веднага.

Продуктът не трябва да се използва ако след разтваряне е мътен или с утайка.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (на температура от 2° C до 8° C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да го предпазите от светлина.

Да не се замразява.

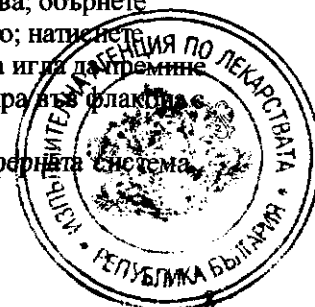
6.5 Вид и съдържание на опаковката

Един флакон стъкло тип I с еластомерна капачка, който съдържа прах, съответстващ на 500 IU протромбинов комплекс; един флакон стъкло тип I с еластомерна капачка тип I, съдържащ 20 ml разтворител и един апирогенен, стерилен набор за еднократна употреба, състоящ се от устройство за приготвяне на разтвор, спринцовка за инжектиране и игла тип бърфлай с PVC тръбичка.

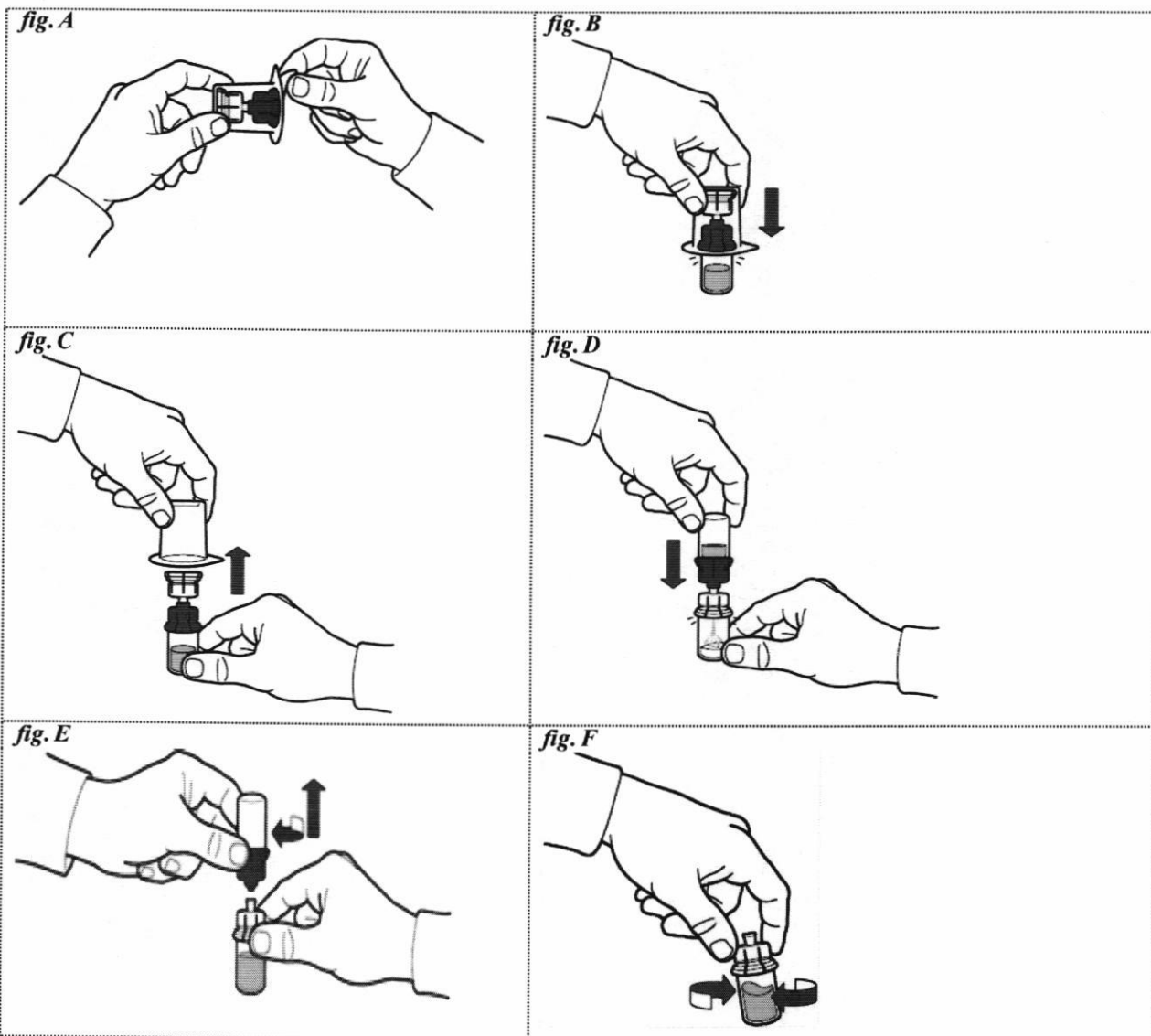
6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтваряне на праха в разтворителя:

1. Оставете флакона с праха и флакона с разтворителя на стайна температура;
2. Тази температура трябва да се поддържа по време на целия процес на разтваряне (максимум 10 минути);
3. Отстранете защитните капачки от флаконите с праха и разтворителя;
4. Почистете повърхностите на запушалките на двата флакона с алкохол;
5. Отворете опаковката на устройството за приготвяне на разтвор, като отлепите горния капак; внимавайте да не докоснете вътрешната част (фиг. А);
6. Не изваждайте устройството от опаковката;
7. Обърнете кутията на устройството надолу и вкарайте пластмасовата игла през запушалката на флакона с разтворителя, така че синята част на устройството да е свързана с флакона на разтворителя (фиг. В);
8. Хванете края на кутията на устройството и извадете устройството без да го докосвате (фиг. С);
9. Уверете се, че флакона с разтворителя е поставен върху стабилна основа; обърнете системата надолу така, че флаконът с разтворителя да бъде върху устройството; натиснете прозрачния адаптер на запушалката на флакона с праха, така че пластмасовата игла да премине през запушалката на флакона с праха; разтворителят автоматично ще се аспирира във флакона с праха (фиг. D);
10. След прехвърлянето на разтворителя, развийте синята част на трансферната система, към която е прикрепен флакона с разтворителя и я отстранете (фиг. E);
11. Разклатете леко флакона до пълно разтваряне (фиг. F);



Уверете се, че прахът е напълно разтворен, в противен случай продукта ще загуби част от активността си.



Начин на приложение на разтвора

Разтворът трябва да е бистър или леко опалесцентен.

Преди да бъде приложен, разтворения продукт трябва да бъде огледан за неразтворени частици или промени в цвета. Не използвайте разтвори, които са мътни или имат утайка.

1. Вкарайте въздух в спринцовката чрез издърпване на буталото, свържете я към устройството и вкарайте въздух във флакона с прах, в който се намира приготвеният разтвор (фиг. G);
2. Като държите буталото неподвижно, обърнете системата така, че флакона с

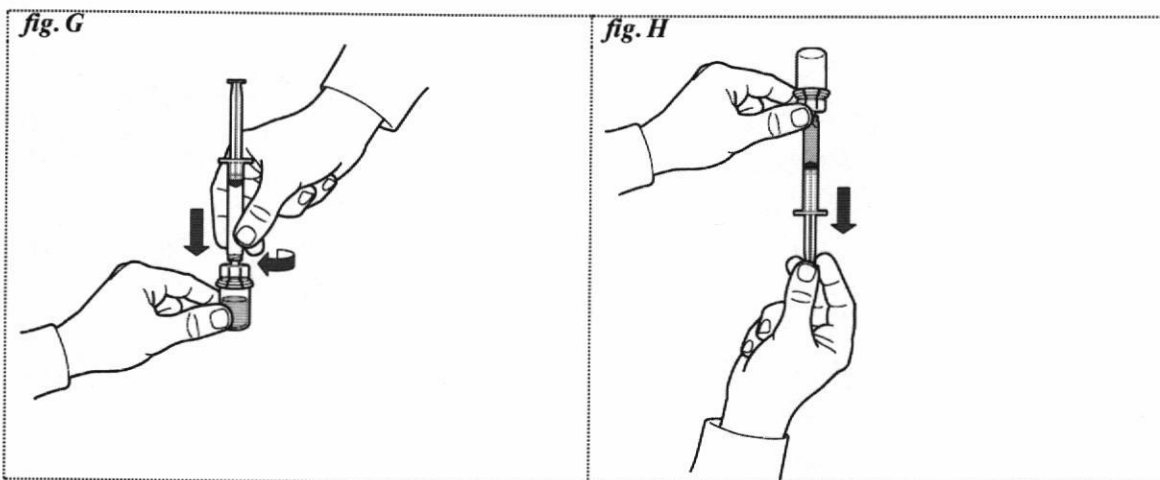


приготвения разтвор да отиде от горната страна на устройството и изтеглете концентрата в спринцовката с бавно издърпване на буталото (фиг. Н);

3. Махнете спринцовката чрез завъртане обратно на часовниковата стрелка;

4. Огледайте разтвора в спринцовката, той трябва да е бистър или леко опалесцентен, без частици;

5. Прикачете иглата тип бъртерфлай към спринцовката и вливайте или бавно инжектирайте интравенозно.



След като флаконите са отворени, съдържанието им трябва да се използва незабавно. Готовият разтвор, прехвърлен в спринцовката трябва да се използва незабавно.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Kedrion S.p.A.
Loc. Ai Conti, 55051 Castelveccchio Pascoli
Barga (Lucca), Италия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20040521

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

08.11.2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2021

