

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Октаплекс 500 IU, прах и разтворител за инжекционен разтвор

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-4589</u> / <u>31.03.09</u>
Одобрено:

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪТАВ

Октаплекс представлява прах и разтворител за инжекционен разтвор, съдържащ човешки протромбинов комплекс. Октаплекс съдържа:

Име на съставката	Октаплекс Количество за 1 флакон (20 ml)	Октаплекс Количество за ml получен разтвор
Общ белтък:	260 - 820 mg	13 - 41 mg/ml
<i>Активни вещества</i>		
Човешки коагулационен фактор II	220 - 760 IU	11 - 38 IU/ml
Човешки коагулационен фактор VII	180 - 480 IU	9 - 24 IU/ml
Човешки коагулационен фактор IX	500 IU	25 IU/ml
Човешки коагулационен фактор X	360 - 600 IU	18 - 30 IU/ml
<i>Допълнителни активни вещества</i>		
Протеин С	140 - 620 IU	7 - 31 IU/ml
Протеин S	140 - 640 IU	7 - 32 IU/ml

Специфичната активност на фактор IX е $\geq 0,6$ IU/ mg белтък.

Помощни вещества, имащи известно действие или ефект: натрий (75 -125 mg за флакон), хепарин (100 – 250 IU за флакон)

За пълния списък на помощните вещества виж точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Прахта е със синкаво-бял цвят.

Разтворител: Вода за инжекции.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

- Лечение на кръвоизливи и периоперативна профилактика на кръвоизливи при придобит дефицит на коагулационните фактори на протромбиновия комплекс



както и при дефицит, предизвикан от лечение с антогонисти на витамин К, или в случаите на предозиране на антагонисти на витамин К, когато се налага бързо коригиране на дефицита.

- Лечение на кръвоизливи и периперативна профилактика при вроден дефицит на витамин К зависимите коагулационни фактори II и X, когато не е наличен специфичен продукт, съдържащ съответните коагулационни фактори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

По-долу са дадени само общи препоръки за дозиране. Лечението трябва да се започне под наблюдението на лекар, с опит в лечението на коагулационни нарушения. Дозирането и продължителността на заместващото лечение зависят от тежестта на дефицита, локализацията и степента на кръвоизлива и клиничното състояние на пациента.

Общото количество и честотата на приложение трябва да се изчислят индивидуално за всеки пациент. Дозовите интервали трябва да бъдат адаптирани към различното циркулаторно време на елиминационен полуживот на различните коагулационни фактори от протромбиновия комплекс (виж точка 5.2).

Индивидуалните дозови режими трябва да бъдат определени на базата на редовно определяне на плазмените нива на съответните коагулационни фактори, или общите тестове за нивата на протромбиновия комплекс (протромбиново време, INR), и непрекъснато наблюдение клиничния статус на пациента.

В случай на големи хирургични интервенции е необходимо прецизно следене на заместващата терапия чрез провеждане на коагулационен анализ (анализ на специфичните коагулационни фактори и/или общ тест за нивото на протромбиновия комплекс).

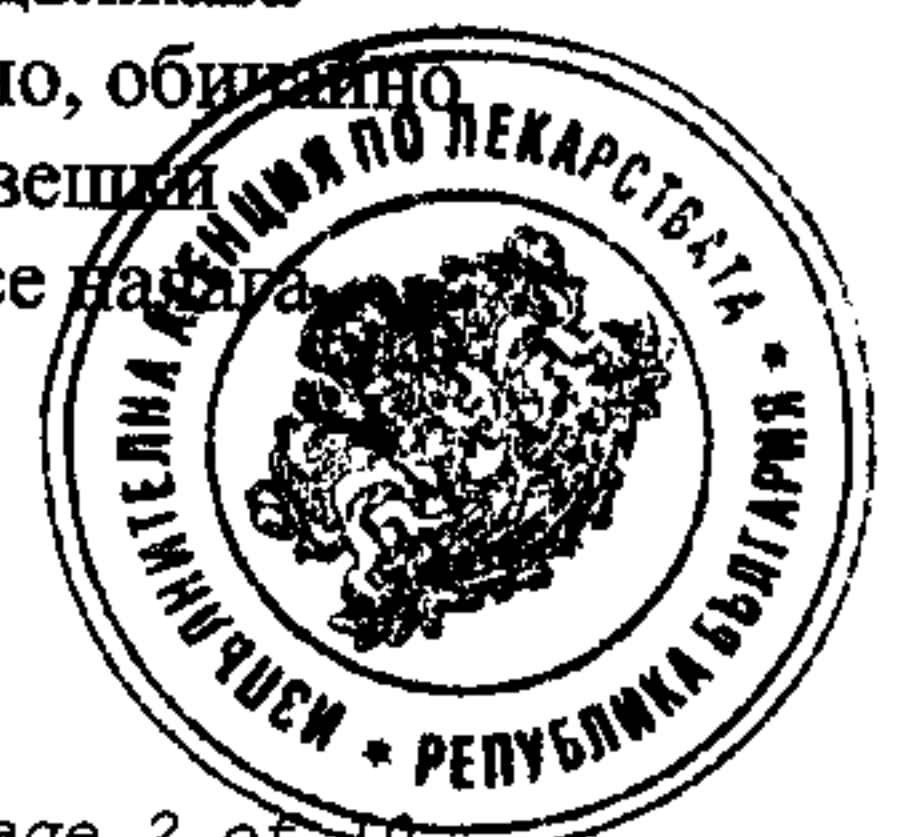
Кръвоизливи и периперативна профилактика на кръвоизливи по време на лечение с антагонисти на витамин К:

Дозата ще зависи от INR преди лечението и INR, което трябва да се достигне. В следната таблица са посочени приблизителните дози (ml разтворен продукт на kg телесно тегло на пациента) необходими за нормализирането на INR ($\leq 1,2$ за 1 час) при различни начални нива на INR.

Начален INR	2 – 2,5	2,5 – 3	3 – 3,5	> 3,5
Приблизителна доза* (ml Октаплекс/kg телесно тегло)	0,9 – 1,3	1,3 – 1,6	1,6 – 1,9	> 1,9

* Единичната доза не трябва да надхвърля 3 000 IU (120 ml Октаплекс).

Корекцията на нарушената от антагонистите на витамин К хемостаза продължава приблизително 6-8 часа. Ефектите на витамин К, приложен едновременно, обикновено настъпват в рамките на 4-6 час. Поради това, повторно приложение на човешки протромбинов комплекс, когато е приложен витамин К, обикновено не се налага.



Тъй като тези препоръки са емпирични, и възстановяването и продължителността на ефекта може да варират, по време на лечението задължително трябва да се следи INR.

Кръвоизливи и периперативна профилактика при вроден дефицит на витамин К зависими коагулационни фактори II и X, когато не са налични продукти, съдържащи съответните коагулационни фактори:

Изчислението на необходимата терапевтична доза се базира на емпиричния резултат, че приблизително 1 IU от фактор II или X за kg телесно тегло повишава плазмената активност на фактор II или X съответно с 0,02 и 0,017 IU/ml.

Дозата на приложения специфичен фактор се изразява в Международни единици (IU), които са в съответствие с настоящия стандарт на WHO за всеки фактор. Активността в плазмата за специфичен коагулационен фактор се изразява или в проценти (съответно към нормалната плазма) или в Международни единици (съответно към международния стандарт за специфичния коагулационен фактор).

Една Международна единица (IU) активност на коагулационен фактор е еквивалентна на количеството на съответния фактор в 1 ml нормална човешка плазма.

Например, изчислението на необходимата доза фактор X се базира на емпиричния резултат, че 1 Международна единица (IU) фактор X на kg телесно тегло, повишава плазмената активност на фактор X с 0,017 IU/ml. Необходимата доза се определя чрез следната формула:

Доза = телесно тегло (kg) x желаното повишаване на фактор X (IU/ml) x 59

където 59 (ml/kg) е реципрочо на установеното възстановяване.

Необходима доза за фактор II:

Изискващи се единици = телесно тегло (kg) x желаното повишаване на фактор II (IU/ml) x 50

Ако индивидуалното възстановяване е известно, тази стойност трябва да се използва за изчисляване.

Начин на приложение

Разтворете продукта, както е описано в точка 6.6.

Октаплекс трябва да се прилага интравенозно. Инфузията трябва да започне със скорост 1 ml/min, последвано от 2-3 ml/min, като се използва асептична техника.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества;
- Известна алергия към хепарин или анамнеза за предизвикана от хепарин тромбоцитопения.



4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

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

При пациенти с придобит дефицит на витамин К зависими коагулационни фактори (напр. предизвикан от лечение с витамин К антагонисти), Октаплекс трябва да се използва, само когато е необходимо бързо коригиране на нивата на протромбиновия комплекс, като кръвоизливи или спешна хирургия. При други случаи редуцирането на дозата на антагонистите на витамин К и/или приложението на витамин К е достатъчно.

Пациенти, получаващи антагонисти на витамин К, може да имат скрито хиперкоагулационно състояние и инфузията на протромбиновия комплекс концентрат може да доведе до влошаването му.

При вроден дефицит на някой от витамин К зависимите фактори, трябва да се използва продукт, съдържащ специфичния коагулационен фактор, ако е наличен.

Ако настъпят алергични или анафилактични реакции, инжектирането/инфузията трябва да се прекрати незабавно. При случай на шок да се следват настоящите медицински стандарти за лечение на шок.

Стандартните мерки за профилактика на инфекции в резултат на употребата на лекарствени продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, включват подбор на донорите, изследвания на индивидуалните дарявания и сборна плазма за специфични маркери за наличие на инфекциозни причинители и включване на ефективни производствени процеси за инактивиране/отстраняване на вируси. Въпреки това, при прилагането на лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, възможността от пренасяне на инфекциозни причинители не може да бъде изключена напълно. Това се отнася и също за неизвестни или новопоявили се вируси или други патогени

Предприетите мерки се считат за ефективни за вируси с липидна обвивка като HIV, HBV and HCV, и за необвития вирус HAV. Мерките може би имат ограничено действие срещу необвити вируси, като парвовирус В19. Инфекцията с парвовирус В19 може да бъде опасна за бременни жени (фетална инфекция) и за индивиди с имунен дефицит или повишена еритропоеза (напр. хемолитична анемия).

Когато на пациента се прилага Октаплекс е препоръчително да се записват името и партидният номер на продукта.

При пациенти, получаващи редовно/повторно продукт, съдържащ човешки протромбинов комплекс, получен от човешка плазма, трябва да се обсъдят подходящи ваксинации (хепатит А и В).

Лечението с плазмени продукти, съдържащи фактори II, VII, IX и X се свързва с тромбоза.

Когато пациент, с придобит или вроден дефицит, се лекува с човешки протромбинов комплекс, има риск от тромбоза или дисиминирана интравазална коагулационна дисеминирана тромбоза при повторна употреба. Пациенти, получавали човешки протромбин комплекс, трябва



да се наблюдават внимателно за белези или симптоми на интравазална коагулация или тромбоза. При прилагане на човешки протромбинов комплекс, при пациенти с анамнеза за коронарни или сърдечни заболявания, при пациенти с чернодробни нарушения, при пери- или постоперативни пациенти, при новородени, или при пациенти с риск от тромбоемболични инциденти или десиминирана интравазална коагулация се изисква щателно наблюдение, поради риска от тромбоемболични усложнения. При всяка от тези ситуации потенциалната полза от лечението трябва да се прецени срещу риска от тези усложнения.

Няма налични данни относно приложението на Октаплекс при случаи на перинатални кръвоизливи поради дефицит на витамин К при новородени.

Октаплекс съдържа 75 -125 mg натрий за флакон. Това да се има предвид при приложение при пациенти на диета, с контролирано приемане на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Продуктите, съдържащи човешки протромбинов комплекс, неутрализират ефекта на лечението с антагонисти на витамин К. Няма известни взаимодействия с други лекарствени продукти.

Взаимодействие с биологични тестове:

Когато при пациенти, получаващи високи дози човешки протромбинов комплекс, се провеждат коагулационни тестове, чувствителни към хепарин, съдържането на хепарин в прилагания продукт трябва да се има предвид.

4.6 Бременност и кърмене

Безопасността на човешкия протромбинов комплекс при употреба по време на бременност и кърмене не е проучвана.

Проучванията при животни не са подходящи за оценка на безопасността по отношение на бременност, ембрионално/фетално развитие, раждане и постнатално развитие. Поради това, човешкият протромбинов комплекс трябва да се използва по време на бременност и кърмене само при ясни индикации.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нарушения на имунната ситема:

Заместващата терапия рядко ($> 0,01\%$ и $< 0,1\%$) може да доведе до образуване на циркулиращи антитела, инхибиращи един или повече от факторите на човешкия протромбинов комплекс. Ако тези инхибитори се появят, състоянието ще се характеризира по-слаб от очаквания клиничен отговор.



Алергични или анафилактичен тип реакции и повишаване на телесната температура не са наблюдавани при клиничните проучвания с Октаплекс, но рядко ($> 0,01\%$ и $< 0,1\%$) може да се появят.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Повишаване на телесната температура не е била наблюдавана, но може рядко ($> 0,01\%$ и $< 0,1\%$) да настъпи.

Съдови нарушения:

Има риск от тромбоемболични усложнения след приложението на човешки протромбинов комплекс (виж точка 4.4).

Нарушения на нервната система:

Главоболие може да настъпи рядко ($> 0,01\%$ и $< 0,1\%$).

Лабораторни изследвания:

Преходно повишаване на чернодробните трансаминази е наблюдавано рядко ($> 0,01\%$ и $< 0,1\%$).

Други:

Октаплекс съдържа хепарин, поради което, рядко може да се наблюдава внезапно алергично индуцирано намаляване на броя на тромбоцитите под $100\,000/\mu\text{l}$ или 50% от количеството им в началото на лечението (тромбоцитопения тип II). При пациенти, предварително без свръхчувствителност към хепарин, това намаление на броя на тромбоцитите може да настъпи 6-14 дни след началото на лечението. При пациенти, предварително свръхчувствителни към хепарин, това намаление може да настъпи за няколко часа. Лечението с Октаплекс трябва да се прекрати незабавно при пациенти с такава алергична реакция. Тези пациенти не трябва да получават хепарин в бъдеще.

За безопасността по отношение на трансмисивни инфекции виж 4.4.

4.9 Предозиране

Приложението на високи дози лекарствени продукти, съдържащи човешки протромбинов комплекс, е било асоциирано с отделни случаи на миокарден инфаркт, дисеминирана интравазална коагулация, венозни тромбози и белодробен тромбоемболизъм. При случаи на предозиране, рискът от развитие на тромбоемболични усложнения или дисеминирана интравазална коагулация е повишен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични данни

Фармакотерапевтична група: антихеморагици, кръвни коагулационни фактори IX, VII, 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, често се наричат протромбин комплекс.

Фактор VII е прекурсор на активираната серин протеаза фактор VIIa, чрез който започва т.нар. външен път на кръвна коагулация. Комплексът фактор-фактор VIIa активира коагулационни фактори X и IX, в следствие на което се формират фактор IXa и Xa. С допълнителна активация на коагулационната каскада протромбина (фактор II) се активира и трансформира в тромбин. В следствие въздействието на тромбина, фибриногенът се конвертира във фибрин, което води до образуване на тромб. Нормално образуването на тромбин също е от жизнено значение за тромбоцитната функция, като част от първичната хемостаза.

Изолираният тежък дефицит на фактор VII води до нарушеното формиране на тромбин и тенденция за кръвоизливи поради нарушеното формиране на фибрин и нарушена първична хемостаза. Изолираният дефицит на фактор IX е една от класическите форми на хемофилия (хемофилия B). Изолираният дефицит на фактор II или фактор X е много рядък, но в тежките форми води до хеморагична диатеза, подобно на тази, наблюдавана при класическата хемофилия.

Придобитият дефицит на витамин К зависимите коагулационни фактори настъпва при лечение с антагонисти на витамин К. Ако дефицитът стане тежък, се стига до тежка хеморагична диатеза, характеризираща се с ретроперитонеални или мозъчни кръвоизливи, както и с кръвоизливи в мускулите и ставите. Изразената чернодробна недостатъчност също води до значително намалени нива на витамин К зависимите коагулационни фактори и клинична тенденция към кръвоизливи, която често е усложнена поради съпътстващата нискостепенна интравазална коагулация, нисък брой тромбоцити, дефицит на коагулационни инхибитори и нарушена фибринолиза.

Приложението на човешки протромбинов комплекс осигурява повишаване на плазмените нива на витамин К зависимите коагулационни фактори, и може временно да коригира коагулационния дефект при пациенти с дефицит на един или повече от тези фактори.

5.2 Фармакокинетични данни

Стойностите на елиминационния полуживот са:

Коагулационен фактор	Елиминационен полуживот
Фактор II	48 - 60 часа
фактор VII	1,5- 6 часа
Фактор IX	20 - 24 часа
Фактор X	24 - 48 часа

Октаплекс се прилага интравенозно и поради това наличността му в организма е незабавна.

5.3 Преклинични данни за безопасност

Няма преклинични данни относно клиничната безопасност, освен данните, включени в другите части на Кратката характеристика на продукта.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:

- Хепарин
- Натрий
- Цитрат

Разтворител:

- Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години.

След разтваряне полученият разтвор трябва да се използва незабавно.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се замразява. Съхранявайте флаконите в картонената кутия за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Една опаковка Октаплекс съдържа:

Прах във флакон (стъкло тип I) със запушалка (халогенбутилов каучук) и капачка тип flip off (алуминий)

20 ml Вода за инжекции във флакон (стъкло тип I или II) със запушалка (халогенбутилов каучук) и капачка тип flip off (алуминий)

1 набор за разтваряне и приложение (1 дувърха игла и 1 филтърна игла).

6.6 Инструкция за употреба

Прочетете всички инструкции и ги следвайте внимателно!

По време на процедурата, описана по-долу, трябва да се спазват правилата на асептиката.

Продуктът се разтваря бързо при стайна температура.

Разтворът трябва да бъде бистър или леко опалесцентен. Не използвайте разтвора, ако е мътен или в него има неразтворени частици. Разтвореният продукт трябва да се провери визуално за частици или промяна на цвета преди приложение.

Приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно и еднократно.



Неизползваният разтвор и използваните материали трябва да се изхвърлят съгласно регионалните изисквания.

Инструкция за разтваряне

1. Ако е необходимо, затоплете разтворителя (Вода за инжекции) и концентрата в затворени флакони при стайна температура. Поддържайте тази температура при разтварянето.

Ако използвате водна баня за затоплянето, постарайте се водата да не влиза в контакт с гумената запушалка или капсулата на флакона. Температурата на водната баня не трябва да надвишава 37°C.

2. Отстранете капачките от флакона с концентрат и флакона с разтворител и почистете гумената запушалка с тампона с алкохол.
3. Отстранете защитната капачка откъм късият край на двувърхата игла, като внимавате да не докосвате открития връх на иглата.

След това прободете в центъра гумената запушалка на флакона с разтворител като насочите и поддържате вертикално иглата.

За да изтеглите течността напълно от флакона с разтворител, иглата трябва да се въведе в гумената запушалка по такъв начин, че само да пробие запушалката и да е видима във флакона.

4. Отстранете защитната капачка от другия, дълъг край на двувърхата игла, като внимавате да не докосвате открития връх на иглата. Хванете флакона с разтворител обратно (с горната част насочена на долу) над изправения флакон с концентрат и бързо перфорирайте с иглата центъра на гумената запушалка на флакона с концентрат. Вакуумът във флакона с концентрат изтегля разтворителя.
5. Отстранете двувърхата игла заедно с празния флакон за разтворител от флакона с концентрат. Бавно завъртете флакона с концентрат до неговото пълно разтваряне. При стайна температура Октаплекс се разтваря бързо до бистър разтвор.

Ако прахта не се разтвори напълно, или се има неразтворени частици, не използвайте продукта.

Инструкция за инжектиране:

Като предпазна мярка, преди и по време на инжектирането, трябва да се следи пулсовата честота на пациента. Ако се установи чувствително повишаване на пулсовата честота, трябва да се намали скоростта на инжектиране или да се прекрати приложението.

1. След разтваряне на концентрата по посочения по-горе начин, отстранете защитната опаковка от филтърната игла и перфорирайте гумената капачка на флакона с концентрат.
2. Отстранете капачката на филтърната игла и прикачете спринцовка от 20 ml.
3. Обърнете флакона с прикачената спринцовка надолу, и изтеглете разтвора в спринцовката.
4. Дезинфекцирайте определеното инжекционно място с дезинфекционен тампон.
5. Отстранете филтърната игла от спринцовката и прикачете инфузионна игла тип „бътерфлай“ към спринцовката.



6. Инжектирайте разтвора интравенозно с бавна скорост, първоначално 1 ml/min и след това не по-бързо от 2-3 ml/min.

Филтърната игла за спринцовката е само за еднократна употреба. Винаги използвайте филтърна игла, когато изтеглите продукта в спринцовката. В спринцовката не трябва да попада кръв, поради риск от формиране на фибинови тромби.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Octapharma (IP) Ltd.
The Zenith Building 26 Spring Gardens
Manchester M2 1AB, Великобритания

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

30.11.2007

