МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003500-140316
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

КОАПЛЕКС / COAPLEX

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Коаплекс / Coaplex.

Группировочное наименование: факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации (протромбиновый комплекс) / coagulation factors II, VII, IX and X in complex (prothrombin complex).

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

СОСТАВ

1 флакон с лиофилизатом содержит:

Компонент	**Дозировки**		Содержание в восстановленном растворе
	250 МЕ	**500 МЕ**	
Действующие вещества			
Фактор свертывания крови II	200–480 МЕ	400–960 МЕ	20–48 МЕ/мл
Фактор свертывания крови VII	100–250 МЕ	200–500 МЕ	10–25 МЕ/мл
Фактор свертывания крови IX*	200–310 МЕ	400–620 МЕ	20–31 МЕ/мл
Фактор свертывания крови X	220–600 МЕ	440–1200 МЕ	22–60 МЕ/мл
Протеин С	150–450 МЕ	300–900 МЕ	15–45 МЕ/мл
Протеин S	120–380 МЕ	240–760 МЕ	12–38 МЕ/мл
Вспомогательные вещества			
Гепарин натрия в пересчете на гепарин	4–20 МЕ	8–40 МЕ	0,4–2 МЕ/мл
Антитромбин III человека	2–15 МЕ	4–30 МЕ	0,2–1,5 МЕ/мл
Альбумин человека	20–40 мг	40–80 мг	2–4 мг/мл
Натрия хлорид	30–60 мг	60–120 мг	3–6 мг/мл
Натрия цитрата дигидрат в пересчете на натрия	20–40 мг	40–80 мг	2–4 мг/мл

цитрат			
Натрия гидроксид или хлористоводородная кислота	Небольшое количество для доведения pH		

1 флакон с растворителем содержит:

Вода для инъекций	10 мл	20 мл

* Удельная активность фактора IX равна 2,5 МЕ/мг общего белка.

Общая концентрация белка после растворения составляет 6–14 мг/мл раствора.

Активность всех факторов свертывания крови и протеинов С и S (антигена) была проверена в соответствии с действующими стандартами ВОЗ.

ОПИСАНИЕ

Лиофилизат: белый или почти белый порошок или аморфная масса.

Восстановленный раствор: от бесцветного до светло-желтого цвета прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость.

Растворитель: бесцветная прозрачная жидкость.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Гемостатическое средство.

Код АТХ: B02BD01.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Факторы свертывания крови II, VII, IX и X синтезируются в печени с помощью витамина К, и их комбинацию часто называют протромбиновым комплексом. Помимо факторов свертывания крови, препарат Коаплекс содержит витамин К-зависимые ингибиторы свертывания – протеины С и S.

Фактор свертывания крови VII – это предшественник активной сериновой протеазы фактора свертывания крови VIIa, которая запускает внешний путь активации свертывания крови. Комплекс фактора свертывания крови VIIa с тканевым тромбопластином активирует факторы свертывания крови IX и X, в результате чего образуются активированные факторы свертывания крови – IXa и Xa. При дальнейшей активации коагуляционного каскада происходит активация протромбина (фактора свертывания крови II), из которого образуется тромбин. Под влиянием тромбина фибриноген превращается в фибрин, который формирует сгусток. Нормальное формирование

тромбина также имеет критическое значение для функций тромбоцитов как компонентов первичного свертывания крови.

Изолированный тяжелый дефицит фактора свертывания крови VII приводит к снижению формирования тромбина и тенденции к кровотечению из-за нарушения формирования фибрина и нарушения первичного свертывания крови. Изолированный дефицит фактора свертывания крови IX является примером классической гемофилии (гемофилия В). Изолированный дефицит факторов свертывания крови II или X встречается очень редко, но в тяжелой форме может сопровождаться такой же тенденцией к кровотечению, как и при классической гемофилии.

Другие компоненты – ингибиторы свертывания протеины С и S – также синтезируются в печени. Протеин S является ко-фактором, усиливающим биологическую активность протеина С.

Активированный протеин С угнетает свертывание крови путем инактивации факторов свертывания крови Va и VIIIa. Протеин S как ко-фактор протеина С поддерживает инактивацию свертывания. Дефицит протеина С сопровождается повышенным риском тромбоза.

Приобретенный дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания может развиваться при применении антагонистов витамина К. Если дефицит становится тяжелым, то развивается тенденция к тяжелым кровотечениям, чаще в забрюшинное пространство и головной мозг, чем в мышцы и суставы. Тяжелая печеночная недостаточность тоже приводит к значительному снижению уровня витамин К-зависимых факторов свертывания и клинически значимой тенденции к кровотечениям. Однако это явление часто имеет сложную природу из-за одновременно протекающего незначительного внутрисосудистого свертывания, низкого содержания тромбоцитов, дефицита ингибиторов свертывания и нарушения фибринолиза.

Введение протромбинового комплекса человека приводит к повышению уровня витамин К-зависимых факторов свертывания в плазме крови и может временно устранять нарушение свертывания крови у пациентов с дефицитом одного или нескольких из этих факторов.

Фармакокинетика

Данные по фармакокинетике и данные об уровне восстановления факторов свертывания *in vivo* были получены путем проведения исследования на здоровых добровольцах (N = 15), а также в двух исследованиях по отмене антагониста витамина К при лечении острых массивных кровотечений или периоперационной профилактике кровотечений (N = 98, N = 43).

Исследование с участием здоровых добровольцев:

Препарат Коаплекс вводили 15 здоровым добровольцам в дозе 50 МЕ/кг. За медиану уровня восстановления *in vivo* (*in vivo* recovery — IVR) принимают увеличение измеряемых уровней факторов в плазме крови (МЕ/мл), которое ожидается после введения факторов свертывания крови (МЕ/кг) в виде дозы препарата Коаплекс. Прирост IVR для факторов свертывания крови II, VII, IX, X, и протеинов С и S были также учтены. Все максимальные уровни компонентов были достигнуты в течение 3 часов. Средний прирост IVR находился в диапазоне от 0,016 МЕ/мл для фактора свертывания крови IX и до 0,028 МЕ/мл для протеина С. Среднее значение периода полувыведения и прироста IVR обозначены следующим образом:

Параметр	Среднее значение периода полувыведения (диапазон) / часы	Прирост IVR (МЕ/мл на МЕ/кг массы тела)	
		Геометрическое среднее	90 % ДИ**
Фактор II	60 (25 – 135)	0,022	(0,020 – 0,023)
Фактор VII	4 (2 – 9)	0,024	(0,023 – 0,026)
Фактор IX	17 (10 – 127) *	0,016	(0,014 – 0,018)
Фактор X	31 (17 – 44)	0,021	(0,020 – 0,023)
Протеин С	47 (9 – 122) *	0,028	(0,027 – 0,030)
Протеин S	49 (33 – 83) *	0,020	(0,018 – 0,021)

* терминальный период полувыведения двухпериодной модели

** доверительный интервал

Исследование по отмене антагониста витамина К при лечении острых массивных кровотечений:

Средняя величина IVR рассчитана для 98 пациентов, получавших препарат Коаплекс для лечения кровотечений одновременно с приемом антагонистов витамина К. Прирост параметра IVR находился в диапазоне от 0,016 МЕ/мл для фактора свертывания крови VII и до 0,019 МЕ/мл для протеина С.

Исследование по отмене антагониста витамина К при лечении острых массивных кровотечений или периоперационной профилактике кровотечения:

Средняя величина IVR рассчитана для 43 пациентов, получавших препарат Коаплекс для лечения кровотечения или при периоперационной профилактике кровотечений одновременно с приемом антагонистов витамина К. Внутривенное введение препарата

Коаплекс в дозе 1 МЕ/кг увеличивало уровень витамин К-зависимых факторов свертывания крови в плазме в пределах от 0,013 МЕ/мл до 0,023 МЕ/мл.

Факторы свертывания крови препарата Коаплекс распределяются и метаболизируются в организме так же, как и эндогенные факторы свертывания II, VII, IX и X.

При внутривенном введении препарат сразу поступает в системный кровоток, и биодоступность пропорциональна введенной дозе.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

– Лечение и периоперационная профилактика кровотечений при приобретенном дефиците факторов свертывания крови, входящих в протромбиновый комплекс, в том числе при дефиците, вызванном терапевтическим применением или передозировкой антагонистов витамина К, когда требуется быстрое устранение дефицита;

– Лечение и периоперационная профилактика кровотечений при врожденном дефиците любого витамин К-зависимого фактора свертывания крови, когда препарат очищенного специфического фактора свертывания крови недоступен.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту, входящему в состав препарата.

В случае синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) препарат протромбинового комплекса можно применять только после угасания острой фазы заболевания.

Наличие в анамнезе тромбоцитопении, индуцированной применением гепарина.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Из-за риска тромбоэмболических осложнений препарат Коаплекс следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, заболевания печени, у пациентов во время и после операций, у новорожденных, у пациентов, имеющих повышенный риск развития тромбоэмболических осложнений и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) или одновременного дефицита ингибиторов свертывания. В этих случаях ожидаемую пользу от применения препарата Коаплекс следует соотносить с возможным риском развития осложнений.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Безопасность применения препарата Коаплекс у женщин в период беременности и грудного вскармливания не установлена. Исследования на животных неприменимы для оценки безопасности применения препарата у женщин во время беременности, развития эмбриона или плода, родов и постнатального развития.

Поэтому препарат Коаплекс можно применять при беременности и в период грудного вскармливания только при наличии явной необходимости.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Ниже приводятся только общие рекомендации. Лечение следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения нарушений свертывания крови. Доза и длительность лечения зависят от показания для применения, тяжести заболевания, локализации и степени кровотечения и от клинического состояния пациента.

Дозу и кратность введения препарата следует рассчитывать индивидуально для каждого пациента. Интервал между дозами следует выбирать с учетом разных периодов полувыведения в крови факторов свертывания, входящих в протромбиновый комплекс (см. подраздел «Фармакокинетика»). Дозу для каждого пациента можно установить только на основании регулярного измерения активности соответствующих факторов свертывания в плазме крови или путем общей оценки активности протромбинового комплекса (международное нормализованное отношение (МНО), тест Квика) в сочетании с непрерывным контролем клинического состояния пациента.

При обширных хирургических вмешательствах необходим точный контроль эффективности заместительной терапии путем анализа отдельных факторов свертывания и/или общей оценки активности протромбинового комплекса.

- *Лечение и периоперационная профилактика кровотечений на фоне лечения антагонистами витамина К*

  Доза зависит от МНО до начала лечения и от необходимого МНО. Для более точного расчета требуемой дозы значение МНО до начала лечения должно измеряться как можно ближе к моменту введения препарата. В таблице ниже приведены примерные дозы (в мл восстановленного раствора препарата/кг массы тела и в МЕ фактора свертывания крови IX/кг массы тела), необходимые для нормализации МНО (например, до ≤ 1,3) при разных начальных значениях МНО.

МНО до начала лечения	2,0–3,9	4,0–6,0	> 6,0
Примерная доза в мл/кг массы тела	1	1,4	2

Примерная доза в МЕ фактора свертывания крови IX/кг массы тела	25	35	50

Доза основана на массе тела, не превышающей 100 кг. Для пациентов с массой тела более 100 кг максимальная разовая доза (МЕ фактора свертывания крови IX) не должна превышать 2500 МЕ для МНО 2,0–3,9; 3500 МЕ для МНО 4,0–6,0 и 5000 МЕ для МНО > 6,0.

Коррекция вызванного антагонистами витамина К нарушения свертывания крови достигается самое позднее через 30 мин после инъекции. Однако эффект одновременно вводимого витамина К обычно достигается через 4–6 часов. Поэтому при одновременном применении витамина К обычно не требуется повторного введения протромбинового комплекса человека.

Эти рекомендации основаны на результатах клинических исследований с участием небольшого количества пациентов. Степень восстановления свертывания крови и длительность эффекта могут колебаться, поэтому в ходе лечения обязательно необходимо контролировать МНО.

- *Кровотечения и периоперационная профилактика при врожденном дефиците любых витамин К-зависимых факторов свертывания крови, когда препарат очищенного дефицитного фактора свертывания крови недоступен*

Расчет необходимой дозы препарата протромбинового комплекса основан на результатах клинических исследований:

- 1 МЕ фактора свертывания крови IX /кг массы тела в среднем повышает активность этого фактора в плазме крови на 1,3 % (0,013 МЕ/мл) от нормального показателя;
- 1 МЕ фактора свертывания крови VII /кг массы тела повышает активность этого фактора в плазме крови на 1,7 % (0,017 МЕ/мл) от нормального показателя;
- 1 МЕ фактора свертывания крови II /кг массы тела повышает активность этого фактора в плазме крови на 1,9 % (0,019 МЕ/мл) от нормального показателя;
- 1 МЕ фактора свертывания крови X /кг массы тела повышает активность этого фактора в плазме крови на 1,9 % (0,019 МЕ/мл) от нормального показателя.

Доза фактора свертывания выражается в международных единицах (МЕ), которые соотносятся с действующими стандартами ВОЗ для каждого фактора. Активность того или иного фактора свертывания в плазме выражается либо в процентах (относительно нормальной плазмы), либо в МЕ (относительно международного стандарта этого фактора).

Одна международная единица (МЕ) активности фактора свертывания соответствует содержанию этого фактора в 1 мл нормальной плазмы крови человека.

Например, расчет необходимой дозы фактора свертывания крови X основан на данных о том, что 1 МЕ фактора свертывания крови X / кг массы тела повышает активность этого фактора в плазме на 0,019 МЕ/мл.

Необходимую дозу рассчитывают по следующей формуле:

Необходимое количество МЕ = масса тела (кг) × желаемый коэффициент повышения активности фактора свертывания крови X (МЕ/мл) × 53,

где 53 (мл/кг) – величина, обратная ожидаемому восстановлению.

Расчет основан на данных пациентов получающих антагонисты витамина К. Расчет, основанный на данных здоровых добровольцев, дает более низкое значение требуемой дозы.

Если значение восстановления у конкретного пациента известно, то именно его и следует использовать при расчете.

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Коаплекс у детей и подростков в контролируемых клинических исследованиях не оценивались.

Пациенты пожилого возраста

Дозировка и способ применения для пациентов пожилого возраста (> 65 лет) соответствуют общим рекомендациям.

Способ применения

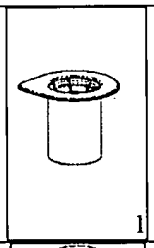
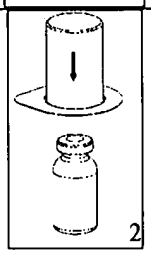
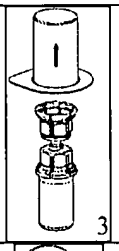
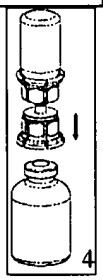
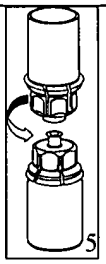
Препарат Коаплекс следует растворить, как описано в подразделе «Приготовление восстановленного раствора». Полученный раствор следует вводить внутривенно со скоростью не более 3 МЕ/кг/мин, максимально 210 МЕ/мин, т.е. примерно 8 мл/мин.

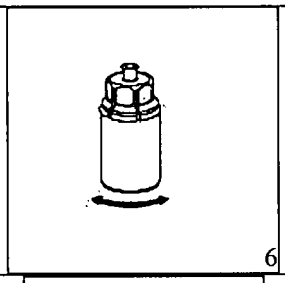
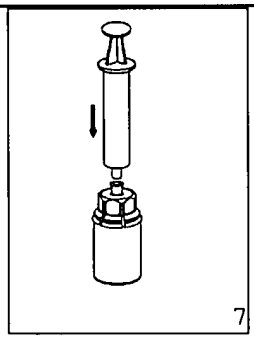
Общие указания

1. Восстановленный раствор должен представлять собой от бесцветного до светло-желтого цвета прозрачную или слегка опалесцирующую жидкость. После фильтрации и перед введением рекомендуется осмотреть восстановленный препарат на наличие частиц и изменения окраски. Не используйте мутный раствор или раствор, содержащий осадок после фильтрации.
2. Приготовление восстановленного раствора препарата и набор в шприц производятся в асептических условиях.
3. Неиспользованный препарат или раствор препарата, а также его упаковку следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями.

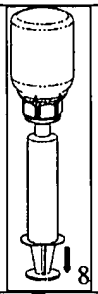
Приготовление восстановленного раствора

Нагреть растворитель до комнатной температуры. Следует убедиться, что колпачки с флаконов с растворителем и препаратом удалены, пробки обработаны антисептическим раствором и высушены до открытия устройства для добавления растворителя со встроенным фильтром*.

	1. Снимите крышку с упаковки устройства для добавления растворителя со встроенным фильтром. **Не** вынимайте устройство для добавления растворителя со встроенным фильтром из блистерной упаковки!
	2. Поместите **флакон с растворителем** на ровную чистую поверхность, не вскрывая его. Возьмите устройство для добавления растворителя со встроенным фильтром вместе с блистерной упаковкой и, крепко удерживая флакон, острым стержнем **синей** части устройства проткните пробку флакона с растворителем, надавливая **вертикально вниз.**
	3. Аккуратно придерживая за край блистерной упаковки, снимите блистерную упаковку по направлению **вертикально вверх** с устройства для добавления растворителя. Убедитесь, что вы удалили только блистерную упаковку, а не само устройство.
	4. Поместите **флакон с препаратом** на твердую ровную поверхность и переверните над ним флакон с растворителем вместе с прикрепленным к нему устройством для добавления растворителя. Затем острым стержнем **прозрачной** части устройства для добавления растворителя проткните пробку флакона с препаратом, надавливая **вертикально вниз**. Растворитель автоматически переместится во флакон с препаратом.
	5. Одной рукой обхватите устройство для добавления растворителя со стороны флакона с препаратом, другой — со стороны флакона с растворителем и аккуратно развинтите устройство на две части, поворачивая против часовой стрелки. Флакон из-под растворителя с синей частью устройства для добавления растворителя следует выбросить.

	6. Аккуратно покрутите флакон с препаратом и прикрепленной к нему прозрачной частью устройства для добавления растворителя до полного растворения препарата. Не встряхивайте флакон.
	7. Наберите воздух в пустой стерильный шприц и, удерживая флакон с препаратом в вертикальном положении, присоедините шприц к наконечнику Люэра на устройстве для добавления растворителя со встроенным фильтром, повернув шприц по часовой стрелке. Введите воздух во флакон с препаратом.

Забор и введение препарата

	8. Нажимая на поршень шприца, переверните флакон вместе со шприцем. Плавно оттягивая поршень шприца, наберите в него восстановленный раствор.
	9. После того, как восстановленный раствор набран в шприц, обхватите цилиндр шприца (удерживая шприц поршнем вниз) и отсоедините прозрачную часть устройства для добавления растворителя со встроенным фильтром от шприца, поворачивая устройство для добавления растворителя против часовой стрелки.

*Устройство для добавления растворителя со встроенным фильтром («**Mix-2Vial™ 20/20**») предназначено для одноразового использования; не использовать устройство в случае повреждения упаковки, а также после истечения срока годности, который указан на бумажной части блистерной упаковки следующим образом: «EXP. год-месяц»

Следует проявлять осторожность, чтобы кровь не попала в шприц с препаратом, так как существует риск, что кровь может коагулировать в шприце и сгустки фибрина, таким образом, будут введены пациенту.

Восстановленный раствор препарата следует вводить с использованием отдельной инъекционной/инфузионной системы путем внутривенной медленной инъекции.

Восстановленный раствор остается химически и физически стабильным в течение 24 часов при комнатной температуре (не выше 25°С). Однако, поскольку препарат Коаплекс не содержит консервантов, с микробиологической точки зрения восстановленный раствор препарата следует использовать немедленно.

Восстановленный раствор препарата не следует разбавлять.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости основана на данных клинических испытаний и определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1 000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), *очень редко* (< 1/10 000, включая отдельные случаи) или *неизвестно* (не может быть определено на основании имеющихся данных).

Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата, пострегистрационного наблюдения и данных научной литературы.

Частота встречаемости нежелательных реакций

Нарушения со стороны сосудов	
Часто:	тромбоэмболические реакции*.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Неизвестно:	диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) *(см. раздел «С осторожностью»).*
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто:	гиперчувствительность или аллергические реакции.
Неизвестно:	анафилактические реакции, включая анафилактический шок *(см. раздел «Особые указания»).*
Неизвестно:	анафилактические реакции у пациентов с антителами к факторам свертывания, входящим в состав препарата Коаплекс.
Неизвестно:	формирование антител к одному или нескольким факторам свертывания, входящим в протромбиновый комплекс, при заместительной терапии. Это проявляется снижением клинического эффекта. В таких случаях рекомендуется проконсультироваться в специализированном центре по лечению гемофилии.
Нарушения со стороны нервной системы	

Часто:	головная боль
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Часто:	повышение температуры тела.

* Включая случаи с летальным исходом

Медицинским работникам предлагается сообщать о любых предполагаемых нежелательных реакциях в уполномоченную организацию на территории РФ (см. подраздел «За дополнительной информацией обращаться»).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Во избежание передозировки в ходе лечения необходимо регулярно контролировать показатели свертываемости крови, так как введение больших доз препарата протромбинового комплекса (передозировка) в некоторых случаях сопровождалось инфарктом миокарда, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, венозным тромбозом и легочной эмболией. В случае передозировки риск развития тромбоэмболических осложнений и диссеминированного внутрисосудистого свертывания повышен у пациентов из группы высокого риска этих осложнений.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Препарат Коаплекс не следует смешивать с другими лекарственными препаратами и растворителями.

Препарат протромбинового комплекса человека нейтрализует действие антагонистов витамина К, но взаимодействие с другими лекарственными препаратами неизвестно.

При проведении чувствительного к наличию гепарина анализа свертываемости крови у пациентов, получающих высокие дозы протромбинового комплекса человека, следует учитывать наличие гепарина в применяемом препарате.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует проконсультироваться со специалистом, имеющим опыт лечения нарушений коагуляции.

У пациентов с приобретенным дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания (например, вызванным применением антагонистов витамина К) препарат Коаплекс следует применять только при необходимости быстрой коррекции активности протромбинового комплекса, например, при массивном кровотечении или экстренных хирургических вмешательствах. В остальных случаях обычно бывает достаточно снизить дозу антагониста витамина К и/или назначить витамин К.

Пациенты, получающие антагонист витамина К, могут иметь повышенную свертываемость крови как основное заболевание, и введение протромбинового комплекса может усиливать это состояние.

Приостановка лечения антагонистами витамина К сопряжена с риском тромбоэмболических реакций, связанных с основным заболеванием. В связи с этим, должно тщательно рассматриваться как можно более раннее возобновление антикоагуляционного лечения.

При врожденном дефиците любого витамин К-зависимого фактора свертывания следует по возможности применять препарат именно этого фактора.

Данных о применении препарата Коаплекс в случаях перинатального кровотечения, вызванного дефицитом витамина К, у новорожденных нет.

Препарат Коаплекс содержит до 343 мг натрия (примерно 15 ммоль) в 100 мл. Это следует учитывать при лечении пациентов, получающих диету с низким содержанием натрия.

При развитии аллергии или анафилактической реакции введение препарата Коаплекс следует немедленно прекратить (т.е. остановить инъекцию) и следует начать соответствующую терапию. Лечение зависит от типа и тяжести нежелательного явления. Необходимо следовать действующим стандартам лечения шока.

При применении протромбинового комплекса человека у пациентов с врожденным или приобретенным дефицитом факторов свертывания существует риск тромбоза или развития синдрома ДВС, особенно при многократном введении препарата. Этот риск может быть повышен при лечении изолированного дефицита фактора свертывания VII, так как другие витамин К-зависимые факторы свертывания, имеющие более длительный период полувыведения, могут накапливаться до уровней, значительно превышающих нормальный. При применении протромбинового комплекса человека следует тщательно контролировать у больного появление признаков или симптомов синдрома ДВС или тромбоза.

Пациентам с синдромом ДВС может в некоторых случаях потребоваться восполнение факторов свертывания, входящих в протромбиновый комплекс. Такое лечение, однако, можно проводить только после купирования острой фазы (например, путем лечения основного заболевания или нормализации уровня антитромбина III).

При применении препаратов, содержащих гепарин, возможно развитие вызванной гепарином тромбоцитопении 2 типа (ГТ-2). Характерными признаками ГТ являются падение содержания тромбоцитов на > 50 % и/или развитие новых или необъяснимых тромбоэмболических осложнений при применении гепарина. Обычно такие явления

появляются через 4–14 дней после начала применения гепарина, но могут развиваться и в течение 10 часов (у пациентов, получавших гепарин в предыдущие 100 дней).

При применении препаратов, содержащих фактор свертывания крови IX, зарегистрированы единичные случаи развития нефротического синдрома после попытки проведения индукции иммунной толерантности к фактору свертывания крови IX у пациентов с ингибиторной формой гемофилии В и аллергической реакцией в анамнезе.

Вирусная безопасность

Стандартные меры по предотвращению передачи инфекций, возникающих в результате применения лекарственных препаратов, изготовленных из крови или плазмы человека, включают отбор доноров, проверку индивидуальных донаций и пулов плазмы на наличие специфических маркеров инфекции и включение эффективных этапов производства, направленных на инактивацию и/или удаление вирусов. Несмотря на это, при применении препаратов, полученных из крови или плазмы человека, нельзя полностью исключить возможность передачи инфекционных агентов. Это положение также применимо в отношении неизвестных или недавно открытых вирусов и других инфекционных агентов.

Предпринимаемые меры считаются эффективными для вирусов, имеющих оболочку, таких как вирус иммунодефицита человека, вирусы гепатита В и С, а также для безоболочечных вирусов, таких как вирус гепатита А и парвовирус В19.

Пациентам, регулярно или повторно получающим препараты протромбинового комплекса, произведенные из плазмы человека, следует рассмотреть возможность проведения вакцинации против гепатитов А и В.

При каждом введении препарата Коаплекс настоятельно рекомендуется регистрировать наименование и номер серии вводимого препарата, для поддержания связи между пациентом и серией препарата.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

Исследований влияния препарата на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами не проводилось.

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного ведения, 250 МЕ и 500 МЕ.

По 250 МЕ или 500 МЕ препарата во флаконе бесцветного прозрачного стекла (тип II, Евр.Ф.), укупоренном резиновой пробкой, обкатанном алюминиевым колпачком с пластиковым диском, в комплекте с растворителем (водой для инъекций) по 10 мл (для

дозировки 250 МЕ) или 20 мл (для дозировки 500 МЕ) во флаконе бесцветного прозрачного стекла (тип I, Евр.Ф.), укупоренном резиновой пробкой и обкатанном алюминиевым колпачком с пластиковым диском.

Устройство для добавления растворителя со встроенным фильтром 15 мкм («Mix-2Vial™ 20/20») упаковано в блистер полиэтилентерефталат/бумага, ламинированная полиэтиленом.

По 1 флакону с лиофилизатом, 1 флакону с растворителем и 1 устройству для добавления растворителя со встроенным фильтром с инструкцией по применению в картонной пачке.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25°С в защищенном от света месте. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель (выпускающий контроль качества)

«СиЭсЭл Беринг ГмбХ» / CSL Behring GmbH

Эмиль-фон-Беринг-Штрассе, 76, 35041 Марбург, Германия /

Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Germany

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

«СиЭсЭл Беринг ГмбХ» / CSL Behring GmbH

Эмиль-фон-Беринг-Штрассе, 76, 35041 Марбург, Германия /

Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Germany

За дополнительной информацией обращаться:

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5

Бизнес-Парк «Крылатские холмы»

Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Артеменко И.Н.