

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Pronativ 500 UI pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă
Pronativ 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă
Complex de protrombină umană

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Pronativ și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Pronativ
3. Cum să utilizați Pronativ
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pronativ
6. Conținutul ambalajului și alte informații suplimentare

1. CE ESTE PRONATIV ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Pronativ aparține unui grup de medicamente numite factori de coagulare. Conține factorii de coagulare umani II, VII, IX și X dependenți de vitamina K.

Pronativ se utilizează pentru tratamentul și prevenirea sângerărilor:

- determinate de medicamente numite antagoniști de vitamina K (cum este warfarina). Aceste medicamente blochează efectul vitaminei K și determină în corpul dumneavoastră o scădere a producerii de factori de coagulare dependenți de vitamina K. Pronativ este utilizat atunci când este necesară o corectare rapidă a scăderii producerii de factori de coagulare.
- la persoanele născute cu un deficit de producere a factorilor de coagulare II și X dependenți de vitamina K. Este utilizat atunci când nu sunt disponibili factorii de coagulare specifici purificați.

2. CE TREBUIE SĂ ȘTIȚI ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI PRONATIV

Nu utilizați Pronativ

- dacă sunteți alergic la una dintre componentele acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la heparină sau dacă administrarea de heparină v-a determinat vreodată o reducere a numărului de trombocite din sânge.
- dacă aveți deficit de IgA, cu prezență de anticorpi împotriva IgA.

Atenționări și precauții

- Când utilizați Pronativ, cereți sfatul unui medic specialist în tulburări de coagulare.
- Dacă aveți un deficit dobândit de factori de coagulare dependenți de vitamina K (spre exemplu cel determinat de tratamentul cu medicamente antagoniste ale vitaminei K), Pronativ trebuie utilizat numai dacă este necesară o corectare rapidă a scăderii producerii de factori de coagulare, în situații cum sunt sângerările masive sau urgențele chirurgicale. În alte situații, de regulă, este suficientă scăderea dozei de medicamente antagoniste ale vitaminei K și/sau administrarea de vitamina K.
- Dacă utilizați medicamente antagoniste ale vitaminei K (cum este warfarina) puteți avea un risc crescut de formare a cheagurilor de sânge. În acest caz, tratamentul cu Pronativ poate mări acest risc.
- Dacă v-ați născut cu un deficit al oricăruia dintre factorii de coagulare dependenți de vitamina K, trebuie utilizate medicamente care conțin factorii de coagulare respectivi, când sunt disponibile.
- Dacă apar reacții alergice sau reacții de tip anafilactic, medicul dumneavoastră trebuie să întrerupă imediat perfuzarea și să vă administreze tratamentul adecvat.
- Când vi se administrează Pronativ (în special dacă vi se administrează în mod regulat) există risc de tromboză sau de coagulare intravasculară diseminată (o boală gravă, în care se formează cheaguri la nivelul întregului corp). Trebuie să fiți supravegheat cu atenție pentru observarea semnelor și simptomelor de coagulare intravasculară sau tromboză. Acest lucru este important mai ales dacă aveți un istoric de boală coronariană, boală a ficatului, dacă urmează să vi se efectueze o operație și, de asemenea, dacă Pronativ se administrează copiilor foarte mici.
- Nu există date disponibile cu privire la utilizarea Pronativ în cazul sângerării în timpul nașterii, determinată de deficitul de vitamină K la nou-născut.

Siguranță virală

- Când sunt administrate medicamente obținute din sânge sau plasmă umană sunt necesare unele măsuri pentru a preveni transmiterea unor infecții la pacienți. Aceste măsuri includ selecția donatorilor de sânge și plasmă, pentru a se asigura excluderea acelorora cu risc de transmitere a infecțiilor, testarea fiecărui donator și a rezervelor de plasmă pentru depistarea oricăror urme de agenți infecțioși sau virali. De asemenea, producătorii acestor medicamente includ în prelucrarea sângelui sau a plasmei umane etape de inactivare sau îndepărtare a virusurilor. Cu toate aceste măsuri, atunci când sunt administrate medicamente obținute din sânge sau plasmă umană, nu poate fi exclusă total posibilitatea de transmitere a agenților infecțioși. Acest aspect este valabil și pentru virusurile necunoscute sau nou apărute sau alte tipuri de infecție.

Aceste măsuri sunt considerate eficace pentru virusuri încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC).

Aceste măsuri pot avea o eficacitate limitată împotriva virusurilor neîncapsulate cum sunt virusul hepatitei A (VHA) și parvovirusul B19.

Infecția cu parvovirusul B19 poate fi gravă la gravide (infecție fetală) și la persoanele al căror sistem imun este deprimat sau care suferă de anumite tipuri de anemie (de exemplu, siclemie sau anemie hemolitică).

Se recomandă cu insistență ca de fiecare dată când vi se administrează o doză de Pronativ, numele dumneavoastră și numărul lotului medicamentului să fie înregistrate în vederea menținerii unei evidențe a loturilor utilizate.

- Vi se recomandă o vaccinare corespunzătoare (împotriva hepatitei A sau B) dacă vi se administrează în mod regulat/repetat medicamente derivate din plasmă umană care conțin complex de protrombină.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Pronativ la copii și adolescenți.

Pronativ împreună cu alte medicamente

Pronativ nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Pronativ blochează efectele medicamentelor antagoniste ale vitaminei K (cum este warfarina), dar nu sunt cunoscute interacțiuni cu alte medicamente.

Pronativ poate influența rezultatele testelor de coagulare sensibile la heparină.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Pronativ trebuie utilizat în timpul sarcinii sau alăptării numai dacă este absolut necesar.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se cunoaște dacă Pronativ influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Pronativ

- Heparina poate determina reacții alergice și poate reduce numărul de celule din sânge, ceea ce poate influența sistemul de coagulare a sângelui. Pacienții cu antecedente de reacții alergice induse de heparină trebuie să evite utilizarea de medicamente care conțin heparină.
- Acest medicament conține 75 - 125 mg (flaconul de 500 UI) sau 150 – 250 mg (flaconul de 1000 UI) sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 3,8 – 6,3% sau 7,5% – 12,5% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI PRONATIV

Tratamentul cu Pronativ trebuie început sub supravegherea unui medic specialist în tulburări de coagulare.

- În primul rând, pulberea se dizolvă în apa pentru preparate injectabile.
- Apoi soluția **se administrează într-o venă (cale intravenoasă)**.

Cât de mult Pronativ și pentru ce perioadă vi se va administra depinde de:

- cât de gravă este boala dumneavoastră;
- unde este localizată sângerarea și cât de severă este, și
- în funcție de starea dumneavoastră generală.

Dacă vi se administrează mai mult Pronativ decât trebuie

În caz de supradozaj, este mai mare riscul de dezvoltare de:

- Complicații ale coagulării (cum sunt infarctul de miocard și formarea de cheaguri în venele sau plămânii dumneavoastră)
- Coagulare intravasculară diseminată (o boală gravă, în care se formează cheaguri în tot corpul).

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
Cheaguri în vasele sanguine.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
Anxietate, tensiune arterială mare, simptome similare astmului bronșic, tuse cu sânge, sângerare nazală, senzație de arsură la locul injecției, cheaguri în dispozitiv.

Rare (pot afecta cel mult 1 din 1000 persoane)
Pot apărea reacții de tip alergic. S-a observat rar o creștere temporară a valorilor testelor funcției ficatului (transaminaze).

Pacienții tratați cu Pronativ pentru terapia de substituție pot dezvolta anticorpi neutralizatori (inhibitori) împotriva oricăruia dintre factorii de coagulare conținuți. Dacă apar astfel de inhibitori, terapia de substituție nu va fi foarte eficace.

Foarte rare (pot afecta cel mult 1 din 10 000 persoane).
A fost observată creșterea temperaturii corpului (febră).

Există riscul de formare de cheaguri de sânge după administrarea acestui medicament.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Reacție alergică gravă și șoc, hipersensibilitate, tremor, insuficiență cardiacă, creștere a frecvenței cardiace, insuficiență circulatorie, tensiune arterială mică, insuficiență respiratorie, dificultăți la respirație, greață, urticarie, erupție trecătoare pe piele, frisoane.

Heparina conținută în acest medicament poate determina o scădere bruscă a numărului de trombocite din sânge. Aceasta este o reacție alergică numită “trombocitopenie de tip II indusă de heparină”. În cazuri rare, la pacienții care nu au fost anterior hipersensibili la heparină, această scădere marcată a numărului trombocitelor poate să apară la 6-14 zile după inițierea tratamentului. La pacienții cu o hipersensibilitate anterioară la heparină, această modificare se poate dezvolta la câteva ore de la inițierea tratamentului.

Tratamentul cu Pronativ trebuie oprit imediat la pacienții care prezintă această reacție alergică. În viitor, la acești pacienți nu trebuie să se administreze medicamente care conțin heparină.

Pentru informații cu privire la siguranța virală, vezi pct. 2.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ PRONATIV

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pulberea trebuie dizolvată doar imediat înainte de injectare. S-a demonstrat că soluția este stabilă timp de până la 8 ore, la temperaturi de +25°C. Cu toate acestea, pentru a preveni contaminarea, soluția trebuie utilizată imediat și numai o singură dată.

6. CONȚINUTUL AMBALAJULUI ȘI ALTE INFORMAȚII

Ce conține Pronativ, per flacon, după reconstituirea cu 20 ml (500 UI)/40 ml (1000 UI) de solvent

Substanțele active sunt:

Numele substanței active	Pronativ Cantitate per flacon 500 UI	Pronativ Cantitate per flacon 1000 UI	Pronativ Cantitate per ml soluție reconstituită
Total proteine:	260 – 820 mg	520 – 1640 mg	13 – 41 mg/ml
<i>Substanțe active</i>			
Factor II de coagulare uman	280 – 760 UI	560 - 1520 UI	14 - 38 UI/ml
Factor VII de coagulare uman	180 – 480 UI	360 - 960 UI	9 - 24 UI/ml
Factor IX de coagulare uman	500 UI	1000 UI	25 UI/ml
Factor X de coagulare uman	360 – 600 UI	720 - 1200 UI	18 - 30 UI/ml
<i>Alte componente active</i>			
Proteină C	260 – 620 UI	520 - 1240 UI	13 - 31 UI/ml
Proteină S	240 - 640 UI	480 - 1280 UI	12 - 32 UI/ml

Activitatea specifică a medicamentului este $\geq 0,6$ UI/mg, exprimată ca activitate a factorului IX.

Celelalte componente sunt: heparină, citrat de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Pronativ și conținutul ambalajului

Pronativ se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă și este o pulbere sau o substanță solidă friabilă, higroscopică, de culoare albă sau ușor colorată, într-un flacon de sticlă.

Solventul este apă pentru preparate injectabile și este furnizat într-un flacon de sticlă. Soluția reconstituită este transparentă sau ușor opalescentă și poate fi colorată.

Pronativ este disponibil într-o cutie care conține

- 1 flacon cu pulbere pentru soluție perfuzabilă
- 1 flacon cu solvent care conține apa pentru preparate injectabile
- 1 set de transfer Nextaro®

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață :

Octapharma (IP) SPRL
Allée de la Recherche 65
1070 Anderlecht
Belgia

Fabricantul:

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.
Oberlaaer Straße 235
1100 Viena
Austria

Octapharma Lingolsheim S.A.S.
72 Rue du Maréchal Foch
67380 Lingolsheim
Franța
(*Pronativ 500 UI*)

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Cipru, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Islanda, Irlanda, Letonia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Norvegia, Olanda, Polonia, Portugalia, Republica Slovacia, Slovenia, Spania, Ungaria: **Octaplex**
Republica Cehă, Suedia : **Ocplex**
Italia, România: **Pronativ**

Acest prospect a fost revizuit Noiembrie 2020

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

Informații generale despre cum trebuie utilizat Pronativ sunt furnizate la pct. 3.

Instrucțiuni pentru tratament

Vă rugăm să citiți toate instrucțiunile și urmați-le cu atenție!

În timpul procedurii descrise mai jos, trebuie menținută tehnica aseptică!

Medicamentul se reconstituie rapid la temperatura camerei.

Soluția reconstituită trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă. A nu se utiliza soluții tulburi sau care prezintă depozite. Înainte de administrare, soluțiile reconstituite trebuie inspectate vizual pentru a detecta particulele solide și modificările de culoare.

După reconstituire, soluția trebuie utilizată imediat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Doză

Sângerarea și profilaxia perioperativă a sângerării, în timpul tratamentului cu antagoniști ai vitaminei K

Doza administrată va depinde de valoarea INR înainte de inițierea tratamentului și de valoarea țintă a INR. Următorul tabel prezintă dozele aproximative (ml medicament reconstituit/kg) necesare pentru normalizarea INR ($\leq 1,2$ în decurs de 1 oră), la valori inițiale diferite ale INR.

Valoarea inițială a INR	2 – 2,5	2,5 – 3	3 – 3,5	> 3,5
Doza aproximativă* (ml Pronativ/kg)	0,9 – 1,3	1,3 – 1,6	1,6 – 1,9	> 1,9

* Doza unică nu trebuie să depășească 3000 UI (= 120 ml Pronativ).

Deoarece aceste recomandări sunt empirice și recuperarea și durata efectului pot varia, este obligatorie monitorizarea INR în timpul tratamentului.

Sângerarea și profilaxia perioperativă în deficitul congenital de factori de coagulare II și X, dependenți de vitamina K, atunci când nu este disponibil un medicament care conține factorul de coagulare respectiv

Calcularea dozei necesare pentru tratament se bazează pe descoperirea empirică, conform căreia 1 Unitate Internațională (UI) de factor II sau X per kg crește activitatea plasmatică a factorului II sau X cu 0,02 și respectiv 0,017 UI/ml. Doza necesară este determinată utilizând următoarea formulă:

- **Unități necesare = greutate (kg) x creșterea dorită a activității plasmatice a factorului X (UI/ml) x 60**

unde 60 (ml/kg) este valoarea reciprocă a recuperării estimate.

- Doza necesară pentru factorul II:

Unități necesare = greutate (kg) x creșterea dorită a activității plasmatice a factorului II (UI/ml) x 50

Dacă este cunoscută recuperarea individuală, această valoare trebuie utilizată pentru calcul.

Instrucțiuni pentru reconstituire:

1. Dacă este necesar, se lasă solventul (apă pentru preparate injectabile) și pulberea în flacoanele închise, pentru a atinge temperatura camerei. Această temperatură trebuie menținută pe parcursul reconstituirii.
Dacă este utilizată o baie de apă pentru încălzire, trebuie evitat contactul apei cu dopurile din cauciuc sau capacele flacoanelor. Temperatura apei nu trebuie să depășească 37°C.
2. Se detașează capacele fără filet, detașabile, de pe flaconul cu pulbere și flaconul cu solvent și se dezinfectează dopurile din cauciuc în mod adecvat.
3. Detașați folia ambalajului exterior al dispozitivului Nextaro®. Așezați flaconul cu solvent pe o suprafață plată și țineți-l ferm. Fără a îndepărta ambalajul exterior, așezați adaptorul albastru al Nextaro® deasupra flaconului cu solvent și apăsați cu fermitate în jos până când acesta se fixează pe loc cu un clic. (Fig. 1). Nu răsuciți în timpul atașării. Țineți flaconul cu solvent și scoateți cu atenție ambalajul de pe dispozitivul Nextaro®, având grijă să lăsați dispozitivul Nextaro® atașat ferm de flaconul cu solvent (Fig. 2).

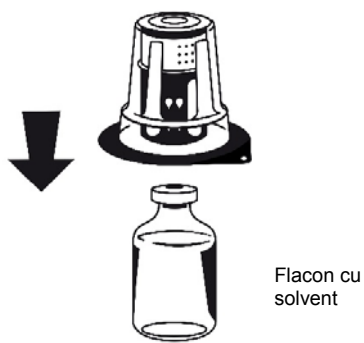


Fig. 1

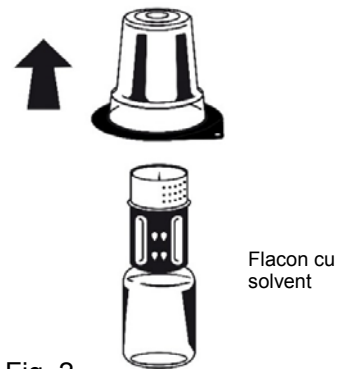


Fig. 2

4. Așezați flaconul cu pulbere pe o suprafață plată și țineți-l ferm. Lăsați flaconul cu solvent cu Nextaro® atașat și întoarceți-l cu partea de sus în jos. Așezați partea albă a adaptorului Nextaro® deasupra flaconului cu pulbere și apăsați cu fermitate în jos până când acesta se fixează pe loc cu un clic (Fig. 3). Nu se răsucesce în timpul atașării. Solventul va curge automat în flaconul cu pulbere.

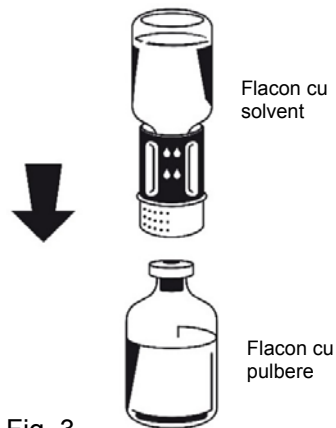
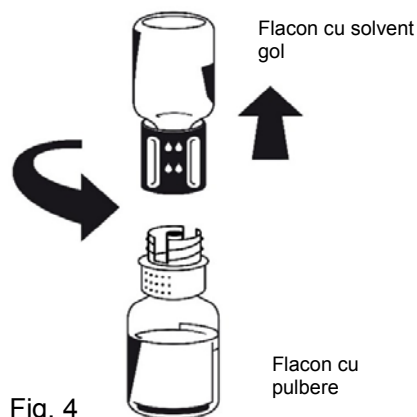


Fig. 3

5. Cu amândouă flacoanele încă atașate, răsuciți cu blândețe până când medicamentul este dizolvat. Pronativ se dizolvă repede la temperatura camerei, rezultând o soluție incoloră până la ușor albăstrui. O ușoară spumare poate să apară în timpul preparării. Deșurubați Nextaro® în două părți (Fig. 4).

Înlăturați flaconul cu solvent gol împreună cu adaptorul albastru Nextaro®.



Dacă pulberea nu se dizolvă complet sau se formează un agregat, medicamentul nu se utilizează.

Instrucțiuni pentru administrare:

Ca o măsură de precauție, înainte de și pe parcursul administrării trebuie determinată alura ventriculară a pacienților. Dacă apare o creștere marcată a valorii alurii ventriculare, viteza de perfuzare trebuie redusă sau trebuie întreruptă administrarea.

1. Atașați o seringă de 20 ml (pentru 500 UI) sau de 40 ml (pentru 1000 UI) la adaptorul de tip luer lock de partea albă a Nextaro®. Întoarceți flaconul cu partea de sus în jos și trageți soluția în seringă.
De îndată ce soluția a fost transferată, țineți ferm corpul seringii (cu pistonul îndreptat în jos) și detașați seringă de Nextaro®.
Înlăturați Nextaro® și flaconul gol.
2. Se dezinfectează locul de administrare în mod adecvat.
3. Soluția se administrează intravenos, cu viteză mică: inițial 1 ml pe minut, nu mai rapid de 2 – 3 ml pe minut.

În seringă nu trebuie să pătrundă sânge, din cauza riscului de formare de cheaguri de fibrină. Nextaro® este doar pentru o singură utilizare.