

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Prothromplex Total 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Substanța activă: complex de protrombină umană

Prothromplex Total 500 UI este o pulbere pentru soluție injectabilă pentru administrare intravenoasă. Fiecare flacon conține factori de coagulare umani în următoarele concentrații (UI).

	per flacon [UI]	după reconstituire în 17 ml de apă pentru preparate injectabile [UI/ml]
Factorul II de coagulare uman	375 – 708	22,5 – 42,5
Factorul VII de coagulare uman	417	25
Factorul IX de coagulare uman	500	30
Factorul X de coagulare uman	500	30

Conținutul total de proteine per flacon este de 250 – 625 mg. Activitatea specifică a medicamentului este de cel puțin 0,6 UI/mg, raportat la activitatea factorului IX.

Un flacon conține proteină C co-purificată cu factorii de coagulare a sângelui cel puțin 333 UI.

Activitatea (UI) a factorului IX a fost determinată prin testul de coagulare într-o singură etapă, descris în Farmacopeea Europeană, calibrat în conformitate cu Standardul internațional pentru concentrate de factor IX al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).

Activitățile (UI) ale factorului II, factorului VII și factorului X au fost determinate prin analiza cromogenică descrisă în Farmacopeea Europeană, calibrată în conformitate cu Standardele internaționale pentru concentrate de factor II, factor VII și factor X ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).

Activitatea (UI) a proteinei C a fost determinată prin analiza cromogenică descrisă în Farmacopeea Europeană, calibrată în conformitate cu Standardul internațional pentru concentrate de proteină C al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).

Excipienți cu efect cunoscut

Prothromplex Total 500 UI conține sodiu 68 mg per flacon. În plus, fiecare flacon conține heparină sodică (max. 0,5 UI/UI factor IX).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere de culoare albă până la galben deschis, uscată prin congelare sau substanță uscată compactă.
Solvent: Apă pentru preparate injectabile.

După reconstituire, valoarea pH-ului soluției este cuprinsă între 6,5 și 7,5 și osmolalitatea nu scade sub 240 mosm/kg. Soluția este limpede sau ușor opalescentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hemoragiilor și profilaxia perioperatorie a hemoragiilor în deficitul dobândit de factori de coagulare ai complexului protrombinic, cum este deficitul determinat de tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K sau în cazul supradozajului cu antagoniști ai vitaminei K, când este necesară corecția rapidă a deficitului.

Tratamentul și profilaxia perioperatorie a hemoragiei în deficitul congenital de factori de coagulare dependenți de vitamina K, când nu este disponibil un concentrat purificat de factori de coagulare specifici.

Prothromplex Total este indicat la adulți. Nu sunt disponibile suficiente date pentru a recomanda utilizarea Prothromplex Total la copii și adolescenți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Cu excepția tratamentului hemoragiilor și a profilaxiei perioperatorii a hemoragiilor în decursul tratamentului cu antagoniști ai vitaminei K, mai jos sunt prezentate numai recomandări generale referitoare la doze.

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de coagulare.

Dozele și durata terapiei de substituție depind de severitatea tulburării de coagulare, de localizarea și gravitatea hemoragiei și de starea clinică a pacientului. Dozele și frecvența administrării trebuie calculate pentru fiecare pacient în mod individual. Intervalele dintre administrarea dozelor trebuie ajustate în funcție de timpii de înjumătățire plasmatică diferiți ai factorilor de coagulare din complexul protrombinic (vezi pct. 5.2).

Dozele individuale necesare pot fi identificate numai pe baza determinărilor regulate ale valorilor plasmatiche individuale ale factorilor de coagulare de interes sau pe baza analizei globale a parametrilor complexului protrombinic (de exemplu, valoarea timpului Quick, INR, timpul de protrombină) și a monitorizării continue a stării clinice a pacientului.

În cazul intervențiilor chirurgicale majore, este esențială monitorizarea exactă a terapiei de substituție prin analize de coagulare (analize specifice ale factorilor de coagulare și/sau teste globale ale valorilor complexului protrombinic).

Hemoragia și profilaxia perioperatorie a hemoragiei în decursul tratamentului cu antagoniști ai vitaminei K:

În hemoragiile severe sau înaintea intervențiilor chirurgicale cu risc mare de sângerare, ținta terapiei este obținerea unor valori normale (valoarea timpului Quick de 100%, INR 1,0).

Se aplică următoarea regulă empirică: 1 UI de factor IX/kg corp crește valoarea timpului Quick cu aproximativ 1%.

Dacă administrarea Prothromplex Total se bazează pe măsurarea valorii INR, doza va depinde de valoarea INR înainte de tratament și de valoarea țintă a acestuia.

Trebuie respectate recomandările referitoare la doze din tabelul de mai jos, conform metodei enunțate de Makris și colab. 2001.¹

doza de Prothromplex Total în funcție de valoarea INR	
INR	doză, [UI/kg] (UI se referă la factorul IX)
2,0 – 3,9	25
4,0 – 6,0	35
> 6,0	50

Corecția incapacității de hemostază indusă de tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K persistă aproximativ 6 – 8 ore. Totuși, efectele vitaminei K, dacă se administrează concomitent, sunt obținute de regulă în 4 – 6 ore. Astfel, de regulă, nu este necesară repetarea tratamentului cu protrombină umană atunci când a fost administrată vitamina K.

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

Hemoragia și profilaxia perioperatorie a hemoragiei în deficitul congenital al unuia dintre factorii de coagulare dependenți de vitamina K, atunci când nu este disponibil un medicament care conține factorul de coagulare respectiv:

Calcularea dozei pentru tratament se bazează pe constatarea empirică a faptului că 1 UI de factor IX pe kg corp crește activitatea factorului IX cu aproximativ 0,015 UI/ml și 1 UI de factor VII pe kg corp crește activitatea factorului VII cu aproximativ 0,024 UI/ml. O UI de factor II sau X pe kg corp crește activitatea plasmatică a factorului II sau X cu aproximativ 0,021 UI/ml.²

Doza administrată corespunzător fiecărui factor de coagulare specific este exprimată în unități internaționale (UI), în conformitate cu standardul OMS pentru factorul respectiv. Activitatea plasmatică a unui factor de coagulare specific este exprimată în procente (comparativ cu plasma umană normală) sau în Unități Internaționale (comparativ cu standardul internațional pentru concentrate de factori de coagulare specifici).

O Unitate Internațională (UI) de activitate a factorului de coagulare corespunde cantității dintr-un mililitru de plasmă umană normală. De exemplu, calcularea dozei necesare de factor X se bazează pe constatarea empirică a faptului că o Unitate Internațională (UI) de factor X per kg corp crește activitatea plasmatică a factorului X cu 0,017 UI/ml. Doza necesară este determinată folosind următoarea formulă:

Unități necesare = greutate corporală (kg) x creșterea dorită de factor X (UI/ml) x 60

unde 60 (ml/kg) reprezintă reciproca recuperării estimate.

Dacă valoarea recuperării individuale se cunoaște, aceasta trebuie utilizată pentru calcul.

Doza unică maximă:

Pentru a corecta valoarea INR nu este necesar să se depășească doza de 50 UI/kg. Dacă din cauza severității hemoragiei este necesară o doză mai mare, medicul trebuie să evalueze raportul risc/beneficiu.

Copii și adolescenți

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

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

Siguranța și eficacitatea Prothromplex Total la copii și adolescenți nu au fost stabilite prin studii clinice.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Prothromplex Total trebuie administrat lent, pe cale intravenoasă. Se recomandă să nu se administreze mai mult de 2 ml per minut (60 UI/min).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Alergie cunoscută la heparină sau antecedente cunoscute de trombocitopenie indusă de heparină.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Trebuie solicitat sfatul unui specialist cu experiență în tratamentul tulburărilor de coagulare.

La pacienții cu deficit dobândit de factori de coagulare dependenți de vitamina K (de exemplu deficit indus de tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K), Prothromplex Total trebuie utilizat numai atunci când este necesară corecția rapidă a valorilor complexului protrombinic, de exemplu în hemoragii severe sau în intervențiile chirurgicale de urgență. În alte cazuri, reducerea dozei antagoniștilor vitaminei K și/sau administrarea de vitamină K este, de obicei, suficientă.

Pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K pot avea un status de fond de hipercoagulabilitate, iar administrarea complexului de protrombină umană poate exacerba acest status.

În deficitul congenital al unuia dintre factorii de coagulare dependenți de vitamina K trebuie utilizat, atunci când este disponibil, un medicament care conține factorul de coagulare respectiv.

După administrarea Prothromplex Total au fost raportate reacții de hipersensibilitate de tip alergic, inclusiv reacții anafilactice și șoc anafilactic.

Dacă apar reacții de tip alergic sau anafilactic, injectarea/perfuzarea trebuie întreruptă imediat. În cazul șocului, trebuie instituit tratamentul medical standard pentru șoc.

Tromboembolism, CID, fibrinoliză

Atunci când pacienții cu deficit congenital sau dobândit sunt tratați cu concentrate de complex de protrombină umană, inclusiv cu Prothromplex Total, există risc de tromboză și coagulare intravasculară diseminată (CID), în special la administrarea repetată.

La administrarea de Prothromplex Total au fost raportate reacții tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, embolism pulmonar, precum și CID.

Riscul poate fi mai mare în tratamentul deficitului izolat de factor VII, deoarece ceilalți factori de coagulare dependenți de vitamina K, cu timpi de înjumătățire plasmatică mai mari, se pot acumula la valori considerabil mai mari decât cele normale.

Pacienții cărora li se administrează concentrate de complex de protrombină umană trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor și simptomelor de coagulare intravasculară sau tromboză.

Din cauza riscului de complicații tromboembolice, este necesară o monitorizare deosebit de atentă la administrarea concentratului de complex de protrombină la:

- pacienți cu boală coronariană ischemică în antecedente;
- pacienți cu afecțiuni hepatice;
- pacienți aflați pre- sau post-operator;
- nou-născuți sau
- alți pacienți cu risc de evenimente tromboembolice sau coagulare vasculară diseminată.

În fiecare dintre aceste situații, trebuie puse în balanță potențialele beneficii ale tratamentului cu riscul apariției acestor complicații.

Siguranța virală

Măsurile standard pentru prevenirea infecțiilor care pot fi transmise prin medicamente preparate din sânge sau plasmă umană includ selectarea donatorilor, testarea donărilor individuale și a rezervelor de plasmă pentru markeri specifici de infecție și parcurgerea unor etape de fabricație eficace pentru inactivarea/indepărtarea virusurilor. Cu toate acestea, atunci când se administrează un medicament preparat din sânge sau plasmă umană, nu poate fi eliminat în totalitate riscul apariției bolilor infecțioase prin transmiterea de microorganisme infecțioase. De asemenea, acest considerent este valabil și pentru virusuri necunoscute sau nou apărute sau alte microorganisme patogene.

Măsurile luate sunt considerate eficace pentru virusurile încapsulate cum sunt HIV, HBV și HCV, precum și pentru virusul necapsulat al hepatitei A (HAV).

Măsurile luate pot avea valoare limitată împotriva virusurilor necapsulate, cum este parvovirusul B19. Infecția cu parvovirus B19 poate fi gravă la gravide (infecții fetale) și la persoanele cu imunodeficiență sau cu eritropoieză crescută (de exemplu, anemie hemolitică).

Se recomandă insistent să se înregistreze numele și numărul lotului medicamentului de fiecare dată când se administrează Prothromplex Total unui pacient, pentru a se menține o legătură între pacient și lotul medicamentului.

Atunci când un medicament preparat din sânge sau plasmă umană se administrează în mod regulat/repetat, trebuie luată în considerare vaccinarea corespunzătoare (pentru hepatita A și B).

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 68 mg per flacon sau 0,14 mg sodiu per Unitate Internațională, echivalent cu 3,4% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

Heparină

Heparina poate determina apariția unor reacții alergice și reducerea numărului de celule sanguine, ceea ce poate afecta sistemul de coagulare. Pacienții care au în antecedente reacții alergice induse de heparină trebuie să evite utilizarea medicamentelor care conțin heparină.

Copii și adolescenți

Nu există date suficiente pentru a recomanda administrarea de Prothromplex Total la copii.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamentele care conțin complex de protrombină umană neutralizează efectul tratamentului cu antagoniști ai vitaminei K. Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Interferența cu testele de laborator:

La pacienții tratați cu doze mari de complex de protrombină umană, la efectuarea testelor de coagulare sensibile la heparină trebuie să se țină cont de cantitatea de heparină din compoziția medicamentului administrat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Efectele Prothromplex Total asupra fertilității nu au fost stabilite în studii clinice controlate.

Nu a fost stabilită siguranța utilizării complexului de protombină umană în timpul sarcinii și alăptării. Nu există date adecvate privind utilizarea Prothromplex Total la gravide sau femei care alăptează.

Studiile la animale nu sunt adecvate pentru a evalua siguranța în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea post-natală. De aceea, Prothromplex Total nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau alăptării, cu excepția cazurilor în care este absolut indicat.

Pentru informații referitoare la riscul infecției cu parvovirus B19 la gravide, vezi pct. 4.4.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Tulburări ale sistemului imunitar

Terapia de substituție cu concentrate de complex de protrombină umană, inclusiv terapia cu Prothromplex Total, poate determina apariția anticorpilor circulanți, care inhibă unul sau mai mulți factori ai complexului de protrombină umană. În cazul apariției acestor inhibitori, răspunsul clinic va fi unul nesatisfăcător.

Au fost observate frecvent reacții alergice sau de tip anafilactic.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

A fost observată frecvent creșterea temperaturii corpului.

Tulburări vasculare

După administrarea complexului de protrombină umană există riscul apariției evenimentelor tromboembolice (vezi pct. 4.4).

Pentru siguranța în ceea ce privește microorganismele transmisibile, vezi pct. 4.4.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Infarctul miocardic acut, tromboza venoasă și febra, prezentate în lista tabelară a reacțiilor adverse de mai jos, au fost raportate într-un studiu clinic efectuat cu Prothromplex Total la pacienți cu deficit dobândit de factori de coagulare ai complexului protrombinic (II, VII, IX, X) (n = 61) la care s-a efectuat schimbarea de la un tratament cu anticoagulante administrate oral. Celelalte reacții adverse incluse în tabel au fost raportate numai din experiența după punerea pe piață și categoria de frecvență a fost atribuită prin statistici bazate pe presupunerea că fiecare reacție adversă ar fi putut apărea în studiul clinic care a inclus 61 de pacienți.

Reacțiile adverse la tratamentul cu Prothromplex Total sunt clasificate cu ajutorul Clasificării pe aparate, sisteme și organe MedDRA (versiunea 15.1). În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității. Categoriile de frecvență sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare

($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatică	Coagulare intravasculară diseminată, Prezența de anticorpi inhibitori față de unul sau mai mulți dintre factorii complexului protrombinic (factorii II, VII, IX, X)*	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Șoc anafilactic	Frecvente
	Reacție anafilactică	
	Hipersensibilitate	
Tulburări ale sistemului nervos	Accident vascular cerebral	Frecvente
	Cefalee	
Tulburări cardiace	Insuficiență cardiacă	Frecvente
	Infarct miocardic acut**	
	Tahicardie	
Tulburări vasculare	Tromboză arterială	Frecvente
	Tromboză venoasă**	
	Hipotensiune arterială	
	Hiperemie facială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Embolism pulmonar	Frecvente
	Dispnee	
	Wheezing	
Tulburări gastrointestinale	Vărsături	Frecvente
	Greață	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie	Frecvente
	Erupții cutanate eritematoase	
	Prurit	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Sindrom nefrotic	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră**	Frecvente

* Dezvoltați la pacienți cu deficit congenital de factori de coagulare.

**Raportate pe baza studiului clinic.

Reacții induse de clasa de medicamente

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: angioedem, paretezii

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: reacții la nivelul locului de administrare

Tulburări ale sistemului nervos: letargie

Tulburări psihice: agitație

Copii și adolescenți

Pentru informații referitoare la copii și adolescenți, vezi enunțul de la pct. 4.2.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Strada Aviator Sănătescu, nr. 48, sector 1

București 011478- RO

email: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Utilizarea unor doze mai mari decât cele recomandate de medicamente care conțin complex de protrombină umană a fost asociată cu cazuri de infarct miocardic, coagulare intravasculară diseminată, tromboză venoasă și embolism pulmonar. De aceea, în cazul supradozajului, crește riscul apariției complicațiilor tromboembolice sau a coagulării intravasculare diseminate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, combinație de factori de coagulare IX, II, VII și X
Codul ATC: B02BD01

Factorii de coagulare II, VII, IX și X, care sunt sintetizați în ficat cu ajutorul vitaminei K, au denumirea comună de complex protrombinic.

Factorul VII este proenzima protezei serinice active a factorului VIIa, prin care este inițiată calea extrinsecă a coagulării. Complexul factor tisular/factor VIIa activează factorii coagulării IX și X, formându-se astfel factorii IXa și Xa. Prin activarea ulterioară a cascadei coagulării, este activată protrombina (factorul II) și transformată în trombină. Prin acțiunea trombinei, fibrinogenul este convertit în fibrină, determinând formarea cheagului. Producerea trombinei este, de asemenea, de importanță vitală pentru funcționarea trombocitelor, ca parte a hemostazei primare.

Deficitul sever izolat de factor VII duce la formarea în cantități mici a trombinei, determinând astfel o tendință la sângerare, din cauza formării insuficiente de fibrină și afectarea procesului de hemostază primară. Deficitul izolat de factor IX determină unul dintre tipurile clasice de hemofilie (hemofilia B). Deficitul izolat de factor II sau factor X este foarte rar, dar în formele severe determină o tendință la sângerare similară cu cea întâlnită în hemofilia clasică.

Deficitele dobândite de factori de coagulare dependenți de vitamina K apar în tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K. În cazul în care deficitul este sever, apare o tendință severă la sângerare, caracterizată mai curând prin hemoragii retroperitoneale sau cerebrale, decât prin hemoragii musculare și articulare. Insuficiența hepatică severă determină, de asemenea, valori mult scăzute ale factorilor de coagulare dependenți de vitamina K și apariția unei tendințe la sângerare care, de cele mai multe ori, este complexă, din cauza apariției simultane a unui grad de coagulare intravasculară, a scăderii numărului de trombocite, a deficitului de inhibitori ai coagulării și a unei fibrinolize afectate.

Administrarea concentratelor de complex de protrombină umană determină creșterea valorilor plasmatică ale factorilor de coagulare dependenți de vitamina K și poate corecta temporar defectul de coagulare la pacienții cu deficit al unuia sau al câtorva dintre acești factori.

Copii și adolescenți

Nu există date suficiente pentru a recomanda utilizarea de Prothromplex Total la copii.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Factor de coagulare	Timp de înjumătățire plasmatică
Factor II	40 – 60 ore
Factor VII	3 – 5 ore
Factor IX	16 – 30 ore
Factor X	30 – 60 ore

5.3 Date preclinice de siguranță

Factorii complexului de protrombină umană (conținuți în medicament) sunt componente normale ale plasmei umane și acționează ca factorii de coagulare endogeni.

Deoarece dozele mari determină supraîncărcare, testarea toxicității după o singură administrare nu are nicio relevanță.

Nu se pot realiza studii de toxicitate după administrarea repetată prin teste efectuate la animale, din cauza apariției anticorpilor față de proteinele heterologe.

Deoarece factorii de coagulare umani nu sunt considerați carcinogeni sau mutageni, nu au fost considerate necesare studii experimentale, îndeosebi la specii heterologe.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere:

Clorură de sodiu

Citrat trisodic

Heparină sodică 0,2 – 0,5 UI/UI FIX

Antitrombină III 12,5 – 25 UI per flacon (0,75 – 1,5 UI/ml)

Solvent:

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6. Pentru reconstituire trebuie utilizate numai setul de reconstituire inclus.

Ca și în cazul celorlalte medicamente care conțin factori de coagulare, eficacitatea medicamentului și toleranța pot fi modificate prin administrarea concomitentă cu alte medicamente. Înainte și după administrarea de Prothromplex Total, este recomandată spălarea abordului venos obișnuit cu soluție salină izotonă.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

În cursul perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (maximum 25°C) pentru o singură perioadă de până la șase luni. Începutul și sfârșitul perioadei de păstrare la temperatura camerei trebuie notate pe ambalaj. După perioada de păstrare la temperatura camerei, Prothromplex Total nu trebuie reintrodus la frigider (2°C până la 8°C), ci trebuie utilizat în decurs de șase luni sau aruncat.

Stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite a fost demonstrată pentru trei ore la o temperatură cuprinsă între 20 – 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, Prothromplex Total trebuie utilizat imediat după reconstituire, deoarece medicamentul nu conține conservanți. Dacă soluția reconstituită nu este administrată imediat, timpul de păstrare până la utilizare și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului. Este interzisă reintroducerea la frigider a soluției reconstituite, gata pentru utilizare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C până la 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulberea este furnizată în flacoane din sticlă incoloră, cu suprafață tratată (clasa hidrolitică II), solventul este furnizat în flacoane din sticlă incoloră, cu suprafață tratată (clasa hidrolitică I). Atât flacoanele cu pulbere, cât și cele cu solvent sunt închise cu dopuri din cauciuc butilic.

Conținutul ambalajului

- 1 flacon cu Prothromplex Total 500 UI pulbere pentru soluție injectabilă
- 1 flacon cu 17 ml apă pentru preparate injectabile
- 1 dispozitiv Mix2vial pentru reconstituire

Mărimea ambalajului


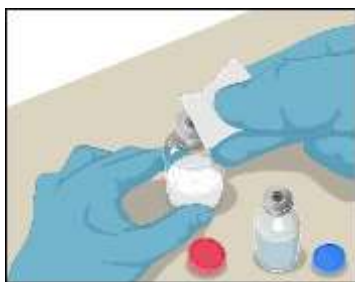
- 1 x 500 UI






6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare






Instrucțiuni generale

- Pentru reconstituire trebuie utilizat numai setul de reconstituire inclus.
- Înainte de preparare, verificați data expirării și asigurați-vă că Prothromplex Total pulbere și apa pentru preparate injectabile (solventul) sunt la temperatura camerei. A nu se utiliza după data expirării menționată pe etichete și cutie.
- Utilizați tehnica aseptică (medii curate și cu conținut scăzut de germeni) și o suprafață de lucru plană în timpul procedurii de reconstituire. Spălați-vă pe mâini și utilizați mănuși de examinare curate (utilizarea mănușilor este opțională).
- Încălziți flaconul nedeschis cu solvent (apă sterilizată pentru preparate injectabile) la temperatura camerei sau a corpului (maximum 37°C).
- Prothromplex Total trebuie reconstituit numai imediat înainte de administrare. Soluția este limpede sau ușor opalescentă. Soluțiile turburi sau cele care prezintă depozite trebuie aruncate.

Instrucțiuni pentru reconstituirea pulberii pentru soluție injectabilă:

	Pași	Imagine
1	<ul style="list-style-type: none">• Scoateți capacele de protecție de pe flaconul cu pulbere și flaconul cu solvent.	
2	<ul style="list-style-type: none">• Dezinfectați separat fiecare dop cu un tampon steril cu alcool (sau altă soluție sterilă adecvată) ștergând dopul timp de câteva secunde.• Lăsați dopul din cauciuc să se usuce. Așezați flacoanele pe o suprafață plană.	

	Pași	Imagine
3	<ul style="list-style-type: none"> • Deschideți ambalajul dispozitivului Mix2Vial dezlipind complet folia, fără a atinge interiorul ambalajului. • Nu scoateți dispozitivul Mix2Vial din ambalaj. 	
4	<ul style="list-style-type: none"> • Întoarceți cu capul în jos ambalajul cu dispozitivul Mix2Vial și așezați-l deasupra flaconului cu solvent. • Introduceți ferm acul albastru din plastic al dispozitivului în centrul dopului flaconului cu solvent împingând drept în jos. Prindeți ambalajul de margine și scoateți-l de pe dispozitivul Mix2Vial. • Aveți grijă să nu atingeți acul transparent din plastic. • Flaconul cu solvent este acum conectat la dispozitivul Mix2Vial și este pregătit să fie conectat la flaconul Prothromplex Total. 	
5	<ul style="list-style-type: none"> • Pentru a conecta flaconul cu solvent la flaconul Prothromplex Total, răsturnați flaconul cu solvent și așezați-l deasupra flaconului care conține pulberea Prothromplex Total. • Introduceți complet acul transparent din plastic în dopul flaconului Prothromplex Total împingând ferm, drept în jos. Acest lucru trebuie efectuat imediat pentru a păstra lichidul fără a fi contaminat. • Solventul va curge în flaconul Prothromplex Total prin vacuum. Verificați să fie transferat tot solventul. • Nu utilizați dacă s-a pierdut vacuumul și solventul nu curge în flaconul Prothromplex Total. 	
6	<ul style="list-style-type: none"> • Învârtiți încet și în mod continuu flacoanele conectate până la dizolvare sau lăsați medicamentul reconstituit să se așeze timp de 5 minute, apoi învârtiți încet pentru a vă asigura că pulberea s-a dizolvat complet. • Nu agitați. Agitarea va afecta medicamentul. A nu se introduce în frigider după reconstituire. 	
7	<ul style="list-style-type: none"> • Desprindeți cele două părți ale dispozitivului Mix2Vial ținând cu o mână partea transparentă din plastic a dispozitivului Mix2Vial atașat de flaconul Prothromplex Total și cu cealaltă mână partea albastră din plastic a dispozitivului Mix2Vial atașat la flaconul cu solvent. • Rotiți partea albastră din plastic în sens antiorar și îndepărtați ușor cele două flacoane. • Nu atingeți capătul conectorului din plastic atașat la flaconul Prothromplex Total care conține medicamentul dizolvat. • Așezați flaconul Prothromplex Total pe o suprafață de lucru plană. Eliminați flaconul gol de solvent. 	

	Pași	Imagine
8	<ul style="list-style-type: none"> • Trageți aer într-o seringă de plastic goală, sterilă, de unică folosință, trăgând înapoi pistonul acesteia. • Cantitatea de aer trebuie să fie egală cu cantitatea de Prothromplex Total reconstituit pe care o veți extrage din flacon. 	
9	<ul style="list-style-type: none"> • Lăsând flaconul de Prothromplex Total (care conține medicamentul reconstituit) pe suprafața de lucru plană, conectați seringa la conectorul din plastic transparent și rotiți seringa în sens orar. 	
10	<ul style="list-style-type: none"> • Țineți flaconul cu o mână și utilizați cealaltă mână pentru a împinge tot aerul din seringă în flacon. 	
11	<ul style="list-style-type: none"> • Întoarceți ansamblul format din seringa conectată la flaconul Prothromplex Total, astfel încât flaconul să fie deasupra. Asigurați-vă că mențineți pistonul seringii apăsat. Extrageți Prothromplex Total în seringă, trăgând încet pistonul înapoi. • Nu împingeți sau trageți soluția înainte și înapoi între seringă și flacon. Acest lucru poate afecta medicamentul. 	
12	<ul style="list-style-type: none"> • Când sunteți gata de injectare, deconectați seringa rotind-o în sens antiorar. Examinați vizual seringa pentru a observa particule în suspensie; soluția trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă. • Dacă soluția este turbure sau prezintă depozite, nu o utilizați. 	

Instrucțiuni de administrare

Înainte de administrare, examinați soluția preparată din seringă pentru a observa eventuale particule în suspensie și modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede, incoloră și fără particule. Filtrul

inclus în dispozitivul Mix2Vial elimină complet acele particule. Filtrarea nu influențează calculul dozelor. **Soluția din seringă** nu trebuie utilizată dacă este tulbure sau conține impurități sau particule după filtrare.

1. Montați acul de perfuzare la o seringă ce conține soluția Prothromplex Total. Pentru confort, se recomandă un set de perfuzie cu aripioare (tip fluture). Îndreptați acul în sus și scoateți bulele de aer lovind ușor seringă cu degetul și împingând ușor și cu grijă aerul în afara seringii și acului.
2. Aplicați un garou și pregătiți locul injecției ștergând bine pielea cu un tampon steril cu alcool (sau altă soluție sterilă adecvată).
3. Introduceți acul în venă și îndepărtați garoul. Administrați lent Prothromplex Total. Nu administrați cu o viteză mai mare de 2 ml pe minut. Deconectați seringă goală.

Notă:

Nu scoateți acul tip fluture până nu au fost administrate toate seringile și nu atingeți portul Luer care se conectează la seringă.

4. Scoateți acul din venă și utilizați tifon steril pentru a aplica presiune la locul injecției timp de câteva minute.

Nu puneți capacul la loc pe ac. Puneți acul, seringă și flacoanele goale de Prothromplex Total și solvent într-un recipient cu pereți groși pentru obiecte ascuțite pentru o eliminare corespunzătoare. Nu eliminați aceste consumabile la gunoiul menajer.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15041/2023/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2023