

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Pronativ 500 UI pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă
Pronativ 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pronativ se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă care conține complex de protrombină umană. Pronativ conține:

Numele substanței	Pronativ 500 UI Cantitate per flacon 20 ml (UI)	Pronativ 1000 UI Cantitate per flacon 40 ml (UI)	Pronativ Cantitate după reconstituire cu apă pentru preparate injectabile (UI/ml)
<i>Substanțe active</i>			
Factor de coagulare uman II	280 – 760	560 - 1520	14 - 38
Factor de coagulare uman VII	180 – 480	360 - 960	9 - 24
Factor de coagulare uman IX	500	1000	25
Factor de coagulare uman X	360 – 600	720 - 1200	18 - 30
<i>Alte substanțe active</i>			
Proteină C	260 – 620	520 - 1240	13- 31
Proteină S	240 - 640	480 - 1280	12 - 32

Conținutul total de proteine per flacon este de 260 – 820 mg (flacon 500 UI)/520 – 1640 mg (flacon 1000 UI). Activitatea specifică a medicamentului este $\geq 0,6$ UI/mg proteine exprimată ca activitate a factorului IX.

Excipienți cunoscuți a avea o acțiune sau un efect recunoscut: sodiu (75 – 125 mg per flacon 500 UI/150 – 250 mg per flacon 1000 UI), heparină (100 – 250 UI per flacon 500 UI/200 - 500 UI per flacon 1000 UI, echivalent a 0,2 – 0,5 UI/UI FIX).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă.

Pulberea are culoare alb-albăstruie.

Solventul este un lichid clar și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul sângerării și profilaxia perioperativă a sângerării în deficitul dobândit de factori de coagulare din cadrul complexului de protrombină, cum este deficitul determinat de tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K sau în cazul supradozajului cu antagoniști ai vitaminei K, atunci când este necesară corectarea rapidă a deficitului.
- Tratamentul sângerării 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.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Mai jos sunt prezentate doar recomandări generale de dozaj. Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de coagulare. Dozele și durata terapiei de substituție depind de severitatea tulburării, localizarea și extinderea sângerării și de starea clinică a pacientului.

Cantitatea și frecvența de administrare trebuie stabilite pentru fiecare pacient în parte. Intervalele dintre administrarea dozelor trebuie adaptate în funcție de timpii de înjumătățire plasmatică ai diferiților factori de coagulare din cadrul complexului de protrombină (vezi pct. 5.2).

Dozele individuale necesare pot fi stabilite doar pe baza determinărilor regulate ale concentrațiilor plasmatice pentru fiecare factor de coagulare în parte sau pe baza testelor globale ale concentrațiilor plasmatice ale complexului de protrombină (timpul de protrombină, INR) și cu monitorizarea continuă a stării clinice a pacientului.

În cazul unor intervenții chirurgicale majore, este esențială monitorizarea exactă a terapiei de substituție, prin teste de coagulare specifice (metode specifice de determinare a factorilor de coagulare și/sau teste globale pentru determinarea concentrației plasmatice a complexului de protrombină).

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).

Corectarea incapacității de hemostază indusă de antagoniștii vitaminei K persistă aproximativ 6-8 ore. Totuși, dacă se administrează concomitent vitamina K, efectele acesteia, sunt obținute, de regulă, în decurs de 4-6 ore. Astfel, de regulă, nu este necesară repetarea tratamentului cu complex de protrombină umană atunci când a fost administrată vitamina K.

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

Stabilirea dozei necesare pentru tratament se bazează pe descoperiri empirice, conform cărora o doză de aproximativ 1 UI factor II sau X per kg crește activitatea plasmatică a factorului II sau X cu 0,02, respectiv 0,017 UI/ml.

Doza dintr-un factor de coagulare specific administrat este exprimată în Unități Internaționale (UI), conform cu standardul actual OMS pentru fiecare factor de coagulare. Activitatea plasmatică a factorului de coagulare specific este exprimată fie ca procent (raportat la plasma normală) sau în Unități Internaționale (raportate la standardul internațional pentru un anumit factor de coagulare).

O Unitate Internațională (UI) de activitate a factorului de coagulare este echivalentă cu cantitatea din 1 ml de plasmă umană normală.

De exemplu, calcularea dozei necesare de factor X se bazează pe descoperirea empirică, conform căreia 1 Unitate Internațională (UI) de factor X per kg crește activitatea plasmatică a factorului X cu 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.

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Pronativ trebuie administrat intravenos. Perfuzarea trebuie începută cu viteza de 1 ml pe minut, ulterior viteza fiind de 2-3 ml pe minut, utilizând o tehnică aseptică.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Alergie cunoscută la heparină sau antecedente de trombocitopenie indusă de heparină.
- Persoanele cu deficit de IgA despre care se cunoaște că au anticorpi împotriva IgA.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

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

Trebuie solicitat sfatul unui medic 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), Pronativ trebuie utilizat doar atunci când este necesară corectarea rapidă a concentrațiilor plasmatice ale complexului de protrombină, cum sunt sângerarea majoră sau intervențiile chirurgicale de urgență. În alte cazuri, de regulă, este suficientă reducerea dozei antagonistului vitaminei K și/sau administrarea vitaminei K.

Pacienții cărora li se administrează antagoniști ai vitaminei K pot avea un status de hipercoagulabilitate preexistent iar perfuzia cu concentrat de complex de protrombină poate exacerba acest status.

Dacă apar reacții alergice sau reacții anafilactice, perfuzarea trebuie oprită imediat. În caz de șoc, trebuie inițiat tratamentul medical standard pentru șoc.

Măsurile standard pentru prevenirea infecțiilor determinate de utilizarea medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selecția donatorilor, screening-ul donărilor individuale și al rezervelor de plasmă pentru markeri specifici de infecție și includerea etapelor de producție eficace pentru inactivarea/îndepărtarea virusurilor.

În ciuda acestor măsuri, atunci când sunt administrate medicamente preparate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea de transmitere a agenților infecțioși nu poate fi exclusă în totalitate. Acest lucru se aplică și virusurilor sau altor agenți patogeni necunoscuți sau nou apăruiți.

Aceste măsuri sunt considerate eficace pentru virusuri încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC). Măsurile luate 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 cu imunodeficiență sau cu eritropoieză crescută (de exemplu, anemie hemolitică).

Se recomandă vaccinarea adecvată (hepatită A și B) a pacienților, în cazul administrării regulate/repetate a medicamentelor derivate din plasmă umană care conțin complex de protrombină.

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când este administrat Pronativ, să se noteze numele pacientului și numărul lotului medicamentului în vederea menținerii unei legături între pacient și lotul utilizat.

Tratamentul cu medicamente derivate din plasmă care conțin factori II, VII, IX și X a fost asociat cu tromboză.

Există risc de tromboză sau de coagulare intravasculară diseminată atunci când pacienții, atât cei cu deficit congenital cât și cei cu deficit dobândit, sunt tratați cu complex de protrombină umană, în special în cazul administrării de doze repetate. Pacienții cărora li se administrează complex de protrombină umană trebuie supravegheați strict, pentru a observa semne sau simptome de coagulare intravasculară sau tromboză. La pacienții cu antecedente de boli coronariene, cu boli hepatice, înainte sau după intervenții chirurgicale, la nou-născuți sau la pacienții cu risc de episoade tromboembolice sau coagulare intravasculară diseminată, din cauza riscului de complicații tromboembolice, trebuie exercitată monitorizare strictă în cazul administrării complexului de protrombină umană. În fiecare dintre aceste situații, beneficiile potențiale ale tratamentului trebuie evaluate comparativ cu riscul de apariție a acestor complicații.

Nu există date disponibile cu privire la utilizarea Pronativ în cazul sângerării perinatale determinată de deficitul de vitamina K la nou-născuți.

Acest medicament conține 75 - 125 mg (flaconul de 500 UI) sau 150 – 250 mg (flaconul de 1000 UI) sodiu pe flacon echivalent cu 3,8 – 6,3% sau 7,5 – 12,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

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

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, dar nu sunt cunoscute interacțiuni cu alte medicamente.

Interferența cu testele biologice:

La pacienții cărora li se administrează doze mari de complex de protrombină umană, atunci când se efectuează teste de coagulare sensibile la heparină, trebuie luată în considerare heparina din compoziția medicamentului administrat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu a fost stabilită siguranța utilizării complexului de protrombină umană în timpul sarcinii sau alăptării.

Studiile la animale nu sunt adecvate pentru a evalua siguranța, cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Ca urmare, complexul de protrombină umană trebuie administrat în timpul sarcinii și alăptării numai dacă este absolut necesar.

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

Terapia de substituție poate duce la formarea de anticorpi circulanți care inhibă unul sau mai mulți dintre factorii complexului de protrombină umană. Dacă apar astfel de inhibitori, această situație se va manifesta ca un răspuns clinic slab la tratament.

Reacțiile alergice sau reacțiile anafilactice pot să apară rar ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), inclusiv reacțiile anafilactice severe.

Creșterea temperaturii corpului a fost observată foarte rar ($< 1/10000$).

Există riscul apariției unor episoade tromboembolice după administrarea complexului de protrombină umană (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse la Pronativ

Tabelul de mai jos respectă clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termenul preferat). Frecvențele se bazează pe datele studiilor clinice, conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA standard pe aparate, sisteme și organe	Reacțiile adverse	Frecvența
Tulburări psihice	Anxietate	mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Tromboză venoasă profundă Tromboză Hipertensiune arterială	frecvente mai puțin frecvente mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Embolie pulmonară Bronhospasm Hemoptizie Epistaxis	mai puțin frecvente mai puțin frecvente mai puțin frecvente mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Senzație de arsură la locul injecției	mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Creșterea valorii D-dimerilor fibrinei Creșterea valorii trombinei sanguine Valori anormale ale testelor funcției hepatice	mai puțin frecvente mai puțin frecvente mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Tromboză în dispozitiv	mai puțin frecvente

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul utilizării Pronativ după punerea pe piață. Deoarece raportarea reacțiilor adverse după punerea pe piață este voluntară și provine de la o populație cu dimensiuni incerte, frecvența acestor reacții nu poate fi estimată în mod precis.

<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i> Șoc anafilactic, hipersensibilitate
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i> Tremor
<i>Tulburări cardiace</i> Stop cardiac, tahicardie
<i>Tulburări vasculare</i> Colaps circulator, hipotensiune arterială
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i> Dispnee, insuficiență respiratorie
<i>Tulburări gastro-intestinale</i> Greață
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> Urticarie, erupție cutanată
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> Frisoane

Pronativ conține heparină. Ca urmare, rar, se poate observa o reducere bruscă, indusă prin mecanism alergic, a numărului de trombocite sub 100000/μl sau o reducere cu 50% a numărului de trombocite determinat la inițierea tratamentului (trombocitopenie de tip II). La pacienții care nu au prezentat anterior hipersensibilitate la heparină, această reducere a numărului de trombocite poate să apară la 6-14 zile de la începerea tratamentului. La pacienți care au prezentat anterior hipersensibilitate la heparină, această reducere poate să apară în decurs de câteva ore.

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

Pentru informații cu privire la siguranță, în ceea ce privește transmiterea agenților patogeni, vezi pct. 4.4.

Copii și adolescenți

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

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 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>.
Agenția 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.

4.9 Supradozaj

Utilizarea unor doze mari de medicamente care conțin complex de protrombină umană a fost asociată cu cazuri de infarct miocardic, coagulare intravasculară diseminată, tromboză venoasă și embolie pulmonară. Ca urmare, în caz de supradozaj, riscul dezvoltării unor complicații trombo-embolice sau de coagulare intravasculară diseminată este crescut.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, factori de coagulare a sângelui IX, II, VII, și X în combinație, codul ATC: B02BD01.

Factorii de coagulare II, VII, IX și X, care se sintetizează în ficat cu ajutorul vitaminei K se numesc, în mod obișnuit, complex de protrombină.

Factorul VII este proenzimă a factorului VIIa activ, o serin-protează, prin intermediul căreia se inițiază calea extrinsecă a coagulării sângelui. Complexul factor tisular-factorul VIIa activează factorii de coagulare X și IX, prin care se formează factorii IXa și Xa. Cu activarea în continuare a cascadei de coagulare, protrombina (factorul II) este activată și transformată în trombină. Prin acțiunea trombinei, fibrinogenul este transformat în fibrină, care determină formarea cheagurilor. De asemenea, formarea fiziologică a trombinei este de importanță vitală pentru funcția trombocitelor, ca parte a hemostazei primare.

Deficitul sever de factor VII duce la formarea de trombină în cantități mici și la o tendință de sângerare, din cauza insuficienței formării fibrinei și insuficienței hemostazei primare. Deficitul de factor IX este caracteristic uneia dintre hemofiliile clasice (hemofilia B). Deficitul de factor II sau deficitul de factor X sunt foarte rare, dar în forma severă pot determina o tendință spre sângerare similară celei observate în cazul hemofiliei clasice.

Deficitul dobândit de factori de coagulare dependenți de vitamina K apare în timpul tratamentului cu antagoniști ai vitaminei K. Dacă deficitul devine sever, rezultă o tendință de sângerare severă, caracterizată prin sângerări retroperitoneale sau cerebrale mai frecvent decât hemoragiile la nivelul mușchilor și articulațiilor. Insuficiența hepatică severă determină, de asemenea, concentrații plasmatiche foarte mici ale factorilor de coagulare dependenți de vitamina K și o tendință de sângerare manifestată clinic, care oricum este frecvent complexă, din cauza coagulării intravasculare de grad mic existente concomitent, numărului mic de trombocite, deficitului de inhibitori ai coagulării și tulburărilor fibrinolizei.

Administrarea complexului de protrombină umană asigură creșterea concentrațiilor plasmatiche ale factorilor de coagulare dependenți de vitamina K și poate corecta, temporar, tulburarea de coagulare la pacienții cu deficit de unul sau mai mulți dintre respectivii factori de coagulare dependenți de vitamina K.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valorile timpilor de înjumătățire plasmatică sunt cuprinse în următoarele intervale:

Factor de coagulare	Timp de înjumătățire plasmatică
Factorul II	48 - 60 ore
Factorul VII	1,5- 6 ore
Factorul IX	20 - 24 ore
Factorul X	24 - 48 ore

Pronativ este administrat intravenos și, ca urmare, este disponibil imediat în organism.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există date preclinice considerate a fi relevante pentru siguranța clinică în afara datelor incluse la alte puncte ale Rezumatului caracteristicilor produsului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Heparină : 0,2 – 0,5 UI/UI FIX

Citrat de sodiu

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru maxim 8 ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, exceptând cazul în care metoda de deschidere/reconstituire utilizată exclude riscul unei contaminări microbiene. În cazul în care medicamentul nu este utilizat imediat, utilizatorul este responsabil pentru condițiile și timpul de stocare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Mărimile de ambalaj:

Pronativ 500 UI

O cutie conține:

- Pulbere într-un flacon (sticlă tip I) cu un dop (cauciuc halobutilic) prevăzut cu o capsă detașabilă (aluminiu)
- 20 ml apă pentru preparate injectabile într-un flacon (sticlă tip I sau tip II) cu un dop (cauciuc halobutilic) prevăzut cu o capsă detașabilă (aluminiu)
- 1 set de transfer Nextaro®.

Pronativ 1000 UI

O cutie conține:

- Pulbere într-un flacon (sticlă tip I) cu un dop (cauciuc halobutilic) prevăzut cu o capsă detașabilă (aluminiu)
- 40 ml apă pentru preparate injectabile într-un flacon (sticlă tip I) cu dop (cauciuc halobutilic) prevăzut cu o capsă detașabilă (aluminiu)
- 1 set de transfer Nextaro®.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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 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.

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 capsulele 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. Se detașează folia ambalajului exterior al Nextaro®. Se așează flaconul cu solvent pe o suprafață plată și se ține ferm. Fără a îndepărta ambalajul exterior, se poziționează adaptorul albastru al Nextaro® deasupra flaconului cu solvent și se apasă cu fermitate în jos până când acesta se fixează pe loc cu un clic (Fig. 1). Nu se răsuțește în timpul atașării. Se ține flaconul cu solvent și se scoate cu atenție ambalajul de pe dispozitivul Nextaro®, având grijă să se păstreze dispozitivul Nextaro® atașat ferm de flaconul cu solvent (Fig. 2).

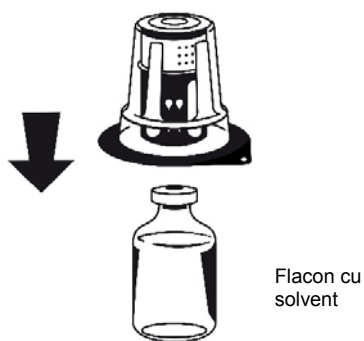


Fig. 1

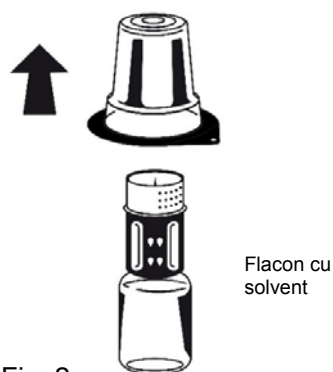


Fig. 2

4. Se așează flaconul cu pulbere pe o suprafață plată și se ține ferm. Se lasă flaconul cu solvent cu Nextaro® atașat și se întoarce cu partea de sus în jos. Se poziționează partea albă a adaptorului Nextaro® deasupra flaconului cu pulbere și se apasă cu fermitate în jos până când acesta se fixează pe loc cu un clic (Fig. 3). Nu se răsuțește în timpul atașării. Solventul va curge automat în flaconul cu pulbere.

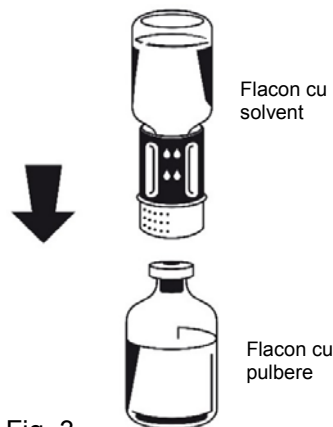


Fig. 3

5. Cu amândouă flacoanele încă atașate, se răsuțește cu blândețe până când pulberea este dizolvată. Pronativ se dizolvă repede la temperatura camerei, rezultând o soluție incoloră până la ușor albăstruie. O ușoară spumare poate să apară în timpul preparării. Se deșurubează Nextaro® în două părți (Fig. 4).

Se înlătură flaconul cu solvent gol împreună cu adaptorul albastru Nextaro®.

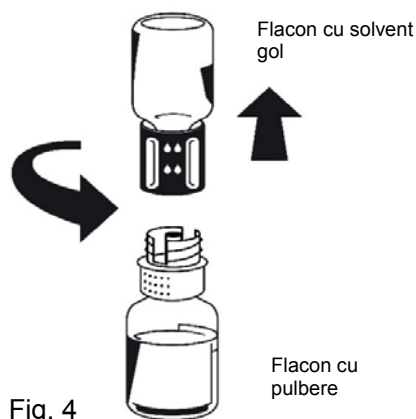


Fig. 4

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. Se atașează o seringă cu capacitatea de 20 ml (500 UI) sau 40 ml (1000 UI) la adaptorul de tip luer lock de partea albă a Nextaro®. Se întoarce flaconul cu partea de sus în jos și se extrage soluția în seringă. De îndată ce soluția a fost transferată, se ține ferm corpul seringii (cu pistonul îndreptat în jos) și se detașează seringă de setul de transfer Nextaro®. Se înlătură setul de transfer 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. Setul de transfer Nextaro® este doar pentru o singură utilizare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pronativ 500 UI
7802/2015/01

Pronativ 1000 UI
13251/2020/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Pronativ 500 UI
Data primei autorizări – Mai 2009
Data reînnoirii autorizației - Iunie 2015

Pronativ 1000 UI
Data primei autorizări – Octombrie 2015
Data reînnoirii autorizației – Iunie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2020