CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prothromplex Total NF, 600 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna: zespół protrombiny ludzkiej

Prothromplex Total NF jest proszkiem do sporządzania roztworu do podawania dożylnego. Każda fiolka zawiera nominalnie podaną poniżej liczbę jednostek międzynarodowych (j.m.) ludzkich czynników krzepnięcia.

	Zawartość w fiolce **j.m.**	Zawartość po rekonstytucji w 20 ml jałowej wody do wstrzykiwań **j.m./ml**
Ludzki czynnik krzepnięcia II	450 – 850	22,5 – 42,5
Ludzki czynnik krzepnięcia VII	500	25
Ludzki czynnik krzepnięcia IX	600	30
Ludzki czynnik krzepnięcia X	600	30

Całkowita zawartość białka w fiolce wynosi 300 – 750 mg. Aktywność swoista produktu, wyrażona aktywnością czynnika IX, wynosi co najmniej 0,6 j.m./mg.

Każda fiolka zawiera co najmniej 400 j.m. białka C, współoczyszczonego z czynnikami krzepnięcia krwi.

Aktywność (j.m.) czynnika IX oznaczana jest za pomocą jednostopniowego testu wykrzepiania, opisanego w Farmakopei Europejskiej, skalibrowanego wobec międzynarodowego wzorca Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dla koncentratów czynnika IX.

Aktywność (j.m.) czynnika II, czynnika VII i czynnika X oznaczana jest metodą chromogenną, opisaną w Farmakopei Europejskiej, skalibrowaną wobec międzynarodowych wzorców WHO dla koncentratów czynnika II, czynnika VII i czynnika X.

Aktywność (j.m.) białka C oznaczana jest metodą chromogenną, opisaną w Farmakopei Europejskiej, skalibrowaną wobec międzynarodowego wzorca WHO dla koncentratów białka C.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Prothromplex Total NF, 600 j.m. zawiera 81,7 mg sodu na fiolkę. Ponadto każda fiolka zawiera heparynę sodową (maks. 0,5 j.m./j.m. czynnika IX).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do infuzji.

Proszek: Biała lub lekko żółtawa, liofilizowana, krucha lub zestalona sucha substancja.
Rozpuszczalnik: Bezbarwna, przezroczysta ciecz.

Wartość pH roztworu po rekonstytucji wynosi 6,5 – 7,5 a osmolalność nie mniej niż 240 mOsm/kg. Roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie krwawień lub profilaktyka krwawień okołooperacyjnych w nabytym niedoborze czynników zespołu protrombiny, tj. spowodowanym przez leczenie antagonistami witaminy K lub ich przedawkowaniem, w przypadku gdy konieczne jest szybkie wyrównanie tego niedoboru.

Leczenie krwotoków lub profilaktyka krwawień okołooperacyjnych we wrodzonym niedoborze czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, gdy produkty pojedynczych oczyszczonych czynników nie są dostępne.

Prothromplex Total NF jest wskazany do stosowania u dorosłych. Dane pediatryczne są niewystarczające, aby zalecać podawanie Prothromplex Total NF u dzieci.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Poniżej podano jedynie ogólne zalecenia dotyczące dawkowania. Szczegółowe zalecenia podano dla leczenia krwawienia oraz profilaktyki okołooperacyjnej krwawienia w trakcie leczenia antagonistami witaminy K. Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń krzepnięcia.

Dawkowanie oraz czas leczenia substytucyjnego zależą od stopnia zaburzenia krzepnięcia, umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta. Dawkę i częstość podawania należy obliczać indywidualnie dla każdego pacjenta. Odstępy pomiędzy dawkami muszą być ustalane z uwzględnieniem różnych okresów półtrwania poszczególnych czynników zespołu protrombiny (patrz punkt 5.2).

Wyznaczenie indywidualnego dawkowania, zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta, możliwe jest jedynie podczas regularnego monitorowania poziomów właściwych czynników krzepnięcia w osoczu pacjenta lub regularnego oznaczania poziomów danych czynników krzepnięcia lub też dzięki testom oceniającym ogółem poziom wszystkich czynników zespołu protrombiny (np. wskaźnik Quicka, czas protrombinowy, INR) oraz stałemu monitorowaniu stanu klinicznego pacjenta.

W przypadku dużych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego za pomocą testów krzepnięcia (oznaczanie czynników krzepnięcia i (lub) testów oceniających ogółem poziom wszystkich czynników zespołu protrombiny).

Krwawienia lub profilaktyka krwawień okołooperacyjnych podczas leczenia antagonistami witaminy K:

W ciężkich krwotokach lub przed zabiegami chirurgicznymi z wysokim ryzykiem krwawienia należy dążyć do normalizacji wskaźników krzepnięcia (wskaźnik Quicka 100%, INR 1,0). Ma tu zastosowanie praktyczna zasada, że 1 j.m. czynnika IX/kg masy ciała podnosi wartość wskaźnika Quicka o około 1%. Jeśli podawanie produktu Prothromplex Total NF oparte jest na pomiarze INR, dawka będzie zależeć od INR przed rozpoczęciem leczenia i od pożądanego INR.

W poniższej tabeli podano przybliżone dawki (w j.m./kg mc. w odniesieniu do produktu poddanego rekonstytucji) wymagane do normalizacji INR w przypadku różnych wyjściowych poziomów INR.

Dawkowanie produktu Prothromplex Total NF zgodnie z wyjściowym pomiarem INR	
INR	**Dawka [j.m./kg] (j.m. odnosi się do czynnika IX)**
2,0 – 3,9	25

4,0 – 6,0	35
>6,0	50

Normalizacja zaburzenia hemostazy indukowanej antagonistami witaminy K utrzymuje się przez około 6 – 8 godzin. Jednakże, działanie witaminy K podanej równocześnie osiągane jest zwykle w czasie 4 – 6 godzin. Tak więc, powtórne podanie zespołu protrombiny ludzkiej nie jest zwykle konieczne, w przypadku podania witaminy K.

Ponieważ zalecenia te mają charakter empiryczny, a odzysk i czas utrzymywania się efektu działania mogą się różnić, monitorowanie INR podczas leczenia jest obowiązkowe.

Krwawienia lub profilaktyka krwawień okołooperacyjnych we wrodzonym niedoborze któregokolwiek z czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, gdy koncentrat specyficznego czynnika nie jest dostępny:

Wymagana do leczenia dawka obliczana jest na podstawie danych empirycznych, wskazujących, że około 1 j.m. czynnika IX na kg masy ciała podnosi aktywność czynnika IX w osoczu o około 0,015 j.m./ml; i 1 j.m. czynnika VII na kg masy ciała podnosi aktywność czynnika VII w osoczu o około 0,024 j.m./ml. Jedna j.m. czynnika II lub X na kg masy ciała podnosi aktywność czynnika II lub X w osoczu o około 0,021 j.m./ml.

Dawka danego czynnika wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które odnoszą się do aktualnego wzorca WHO dla każdego czynnika krzepnięcia. Aktywność danego czynnika krzepnięcia w osoczu wyrażana jest albo jako procent (względem osocza prawidłowego) albo w jednostkach międzynarodowych (względem międzynarodowego wzorca dla danego czynnika krzepnięcia).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika krzepnięcia jest równoważna zawartości w 1 mililitrze prawidłowego ludzkiego osocza. Dla przykładu, obliczenie wymaganej do leczenia dawki czynnika X opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika X na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika X w osoczu o około 0,017 j.m./ml. Wymagana dawka jest ustalana za pomocą następującego wzoru:

Wymagana liczba jednostek = masa ciała (kg) x pożądany wzrost aktywności czynnika X (j.m./ml) x 60

gdzie 60 (ml/kg) jest odwrotnością szacowanej wartości odzysku. Jeśli znana jest indywidualna wartość odzysku, to należy użyć jej do obliczeń.

Maksymalna pojedyncza dawka:

W celu korekty INR nie ma konieczności przekraczania dawki 50 j.m./kg. Jeśli nasilenie krwawienia wymaga wyższych dawek, lekarz prowadzący powinien ocenić stosunek ryzyka do korzyści.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Prothromplex Total NF u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie dożylne.

Produkt należy podawać powoli dożylnie. Zaleca się, aby szybkość podawania nie przekraczała 2 ml na minutę (60 j.m./min).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stwierdzona alergia na heparynę lub małopłytkowość indukowana heparyną w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Należy zasięgnąć porady specjalisty posiadającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń krzepnięcia.

U pacjentów z nabytym niedoborem czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K (np. wywołanym leczeniem antagonistami witaminy K) Prothromplex Total NF należy stosować jedynie, gdy konieczne jest nagłe skorygowanie poziomu czynników zespołu protrombiny, w przypadkach takich jak silne krwawienie lub nagły zabieg chirurgiczny. W innych przypadkach, zmniejszenie dawki antagonisty witaminy K i (lub) podanie witaminy K jest zazwyczaj wystarczające.

Pacjenci przyjmujący antagonistę witaminy K mogą w rzeczywistości cierpieć na stan zwiększonej krzepliwości krwi i podanie ludzkich czynników zespołu protrombiny może ten stan nasilić.

We wrodzonym niedoborze któregokolwiek z czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K należy stosować produkt swoistego czynnika krzepnięcia, jeżeli jest dostępny.

Podczas stosowania produktu Prothromplex Total NF odnotowano występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych i wstrząsu anafilaktycznego.

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej lub reakcji typu anafilaktycznego należy natychmiast przerwać infuzję. W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe zasady leczenia wstrząsu.

Zakrzepica, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC), fibrynoliza

Podczas leczenia pacjentów z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia, koncentratami ludzkich czynników zespołu protrombiny, w tym Prothromplex Total NF, istnieje ryzyko zakrzepicy i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC), zwłaszcza podczas podawania wielokrotnego.

Podczas stosowania produktu Prothromplex Total NF odnotowywano incydenty zakrzepowo-zatorowe naczyń tętniczych i żylnych, w tym zawał mięśnia sercowego, incydent mózgowo-naczyniowy (np. udar), zator tętnicy płucnej, a także DIC.

Ryzyko to może być większe podczas leczenia wybiórczego niedoboru czynnika VII, ponieważ inne czynniki krzepnięcia zależne od witaminy K, z dłuższymi okresami półtrwania, mogą ulegać akumulacji do poziomów znacząco przekraczających normę. Pacjentów przyjmujących koncentraty czynników zespołu protrombiny należy uważnie obserwować w kierunku oznak i objawów wykrzepiania wewnątrznaczyniowego lub zakrzepicy. Z uwagi na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, należy prowadzić ścisłe monitorowanie zwłaszcza podczas podawania koncentratów ludzkich czynników zespołu protrombiny:

- pacjentom z chorobą wieńcową w wywiadzie,
- pacjentom z chorobami wątroby,
- pacjentom w okresie przed- i pooperacyjnym,
- noworodkom lub,

- innym pacjentom z ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych lub rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

W każdym z wymienionych przypadków należy rozważyć potencjalne korzyści leczenia i ryzyko powikłań.

Bezpieczeństwo przeciwwirusowe

Standardowe środki zapobiegania zakażeniom związanym ze zastosowaniem produktów leczniczych otrzymywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych donacji i całych pul osocza w kierunku obecności swoistych markerów zakażenia oraz włączenie do procesu wytwarzania etapów skutecznej inaktywacji/usuwania wirusów. Pomimo tego nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych podczas podawania produktów leczniczych otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza. Dotyczy to także wirusów nieznanych i nowo odkrytych oraz innych patogenów.
Podejmowane środki uznawane są za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV), wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), a także bezotoczkowego wirusa zapalenia wątroby typu A (HAV).
Podejmowane środki mogą mieć ograniczoną skuteczność wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może mieć poważne skutki u kobiet w ciąży (zakażenie płodu) oraz u pacjentów z niedoborami odporności lub nasiloną erytropoezą (np. z niedokrwistością hemolityczną).

U pacjentów przyjmujących regularnie lub wielokrotnie produkty zespołu protrombiny otrzymywane z ludzkiego osocza należy rozważyć przeprowadzenie odpowiednich szczepień (przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B).

Sód

Produkt leczniczy zawiera 81,7 mg sodu na fiolkę lub 0,14 mg sodu na 1 jednostkę międzynarodową (j.m.), co odpowiada 4,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Heparyna

Heparyna może wywoływać reakcje alergiczne i obniżać liczbę komórek krwi, co może wpłynąć na układ krzepnięcia krwi. Pacjenci, u których wcześniej wystąpiły reakcje alergiczne wywołane heparyną, powinni unikać stosowania leków zawierających heparynę.

Dzieci i młodzież

Nie ma wystarczających danych, aby zalecać podawanie Prothromplex Total NF u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty zespołu protrombiny ludzkiej neutralizują skutki leczenia antagonistami witaminy K. Nie przeprowadzano badań interakcji.

Wpływ na wyniki badań biologicznych

Wykonując testy krzepnięcia, które są wrażliwe na heparynę, u pacjentów otrzymujących duże dawki zespołu protrombiny ludzkiej, należy brać pod uwagę zawartość heparyny w podawanym produkcie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Wpływ produktu Prothromplex Total NF na płodność nie został oceniony w kontrolowanych badaniach klinicznych.

Ciąża i karmienie piersią

Bezpieczeństwo stosowania zespołu protrombiny ludzkiej u kobiet w ciąży i w okresie laktacji nie zostało ustalone. Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania Prothromplex Total NF u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

Badania na zwierzętach nie pozwalają na ocenę wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój dziecka po urodzeniu. Dlatego też Prothromplex Total NF powinien być stosowany u kobiet w ciąży i w okresie laktacji wyłącznie w przypadku wyraźnych wskazań.

Informacja o ryzyku zakażenia kobiet w ciąży parwowirusem B19, patrz punkt 4.4.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu Prothromplex Total NF na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zaburzenia układu immunologicznego

Leczenie zastępcze koncentratami zespołu protrombiny ludzkiej, w tym Prothromplex Total NF, mające na celu uzupełnienie niedoborów czynników, może prowadzić do wytworzenia krążących inhibitorów jednego lub więcej czynników krzepnięcia. Pojawienie się tych inhibitorów przejawia się niedostateczną odpowiedzią kliniczną.

Często obserwowano reakcje alergiczne lub reakcje typu anafilaktycznego.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często obserwowano wzrost temperatury ciała.

Zaburzenia naczyniowe

Po podaniu zespołu protrombiny ludzkiej istnieje ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowo (patrz punkt 4.4).

Informacje na temat bezpieczeństwa w zakresie przenoszenia czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ostry zawał serca, zakrzepica żylna i gorączka przedstawione w poniższym zestawieniu tabelarycznym działań niepożądanych były zgłaszane w jednym badaniu klinicznym produktu Prothromplex Total NF w odwracaniu działania doustnych leków przeciwzakrzepowych u pacjentów (n = 61) z nabytym niedoborem czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (czynnik II, VII, IX, X). Pozostałe działania niepożądane przedstawione w tabeli były zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Działania niepożądane związane z leczeniem produktem Prothromplex Total NF są wymienione według Klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W poszczególnych kategoriach częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie z malejącą ciężkością. Kategorie częstości występowania są zdefiniowane jako bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1 000 do <1/100), rzadko (≥10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Działanie niepożądane**	**Częstość występowania**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe	Nieznana
	Inhibitory jednego lub więcej czynników zespołu protrombiny (czynnika II, VII, IX, X)*	
Zaburzenia układu immunologicznego	Wstrząs anafilaktyczny	Nieznana
	Reakcje anafilaktyczne	
	Nadwrażliwość	
Zaburzenia układu nerwowego	Incydent mózgowo-naczyniowy	Nieznana
	Ból głowy	
Zaburzenia serca	Ostry zawał serca	Często
	Częstoskurcz	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica tętnicza	Nieznana
	Zakrzepica żylna	Często
	Niedociśnienie	Nieznana
	Nagłe zaczerwienienie twarzy	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zator tętnicy płucnej	Nieznana
	Duszność	
	Świszczący oddech	
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Nieznana
	Nudności	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka	Nieznana
	Wysypka rumieniowata	
	Świąd	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często

* Występowanie u pacjentów z wrodzonym niedoborem czynników.

Dzieci i młodzież

Informacja dotycząca dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309. Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Stosowanie dużych dawek produktów ludzkiego osoczowego zespołu protrombiny może wiązać się z przypadkami zawałów mięśnia sercowego, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego,

zakrzepicy żylnej i zatorowości płucnej. Dlatego też w przypadku przedawkowania ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych lub rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego jest zwiększone.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi IX, II, VII i X w połączeniu. Kod ATC: B02BD01.

Czynniki krzepnięcia II, VII, IX i X, które są syntetyzowane w wątrobie przy udziale witaminy K, powszechnie nazywane są czynnikami zespołu protrombiny.

Czynnik VII jest zymogenem aktywnej proteazy serynowej czynnika VIIa, dzięki której uruchamiany jest zewnątrzpochodny szlak krzepnięcia krwi. Kompleks czynnik tkankowy/czynnik VIIa aktywuje czynniki krzepnięcia X i IX, przez co powstają czynniki IXa i Xa. W wyniku dalszej aktywacji kaskady krzepnięcia, dochodzi do aktywacji protrombiny (czynnik II) i jej przekształcenia w trombinę. Na skutek działania trombiny, fibrynogen zostaje przekształcony w fibrynę, co prowadzi do powstania zakrzepu. Prawidłowe powstawanie trombiny jest także niezbędne do funkcjonowania płytek krwi, jako elementu hemostazy pierwotnej.

Wybiórczy ciężki niedobór czynnika VII prowadzi do zmniejszenia powstawania trombiny i skłonności do krwawień na skutek zaburzonego powstawania fibryny i zaburzonej hemostazy pierwotnej. Wybiórczy niedobór czynnika IX jest jedną z klasycznych hemofilii (hemofilia B). Izolowany niedobór czynnika II lub czynnika X jest bardzo rzadki, ale ciężkie postacie tych niedoborów powodują skłonność do krwawień, podobną jak obserwowana w klasycznych hemofiliach.

Nabyty niedobór czynników krzepnięcia zespołu protrombiny zależnych od witaminy K występuje podczas leczenia antagonistami witaminy K. W przypadkach ciężkich niedoborów dochodzi do silnych skłonności do krwawień, które charakteryzują się raczej krwawieniem do przestrzeni pozaotrzewnowej lub do mózgu, niż krwawieniem do mięśni i stawów. Ciężka niewydolność wątroby także powoduje znaczące obniżenie poziomów czynników zespołu protrombiny, czego klinicznym następstwem jest skłonność do krwawień, która jest jednak zazwyczaj złożonym zjawiskiem, z uwagi na zachodzące jednocześnie wykrzepianie wewnątrznaczyniowe niskiego stopnia, niski poziom płytek krwi, niedobór inhibitorów krzepnięcia i zaburzoną fibrynolizę.

Podanie ludzkich czynników zespołu protrombiny prowadzi do wzrostu poziomów czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K w osoczu i czasowo koryguje zaburzenia krzepnięcia u pacjentów z niedoborem jednego lub kilku z tych czynników.

Dzieci i młodzież

Nie ma wystarczających danych, aby zalecać podawanie Prothromplex Total NF u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Czynnik krzepnięcia	**Okres półtrwania**
Czynnik II	40 – 60 godzin
Czynnik VII	3 – 5 godzin
Czynnik IX	16 – 30 godzin
Czynnik X	30 – 60 godzin

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ludzkie czynniki zespołu protrombiny (zawarte w koncentracie) są naturalnymi składnikami ludzkiego osocza i działają jak czynniki endogenne. Badanie toksyczności pojedynczej dawki nie ma znaczenia, gdyż większe dawki powodują przeciążenie układu krążenia. Badanie toksyczności wielokrotnych dawek na zwierzętach jest niemożliwe do wykonania z powodu powstawania przeciwciał przeciwko obcemu białku, co interferuje z wynikami dalszych testów.

Ponieważ ludzkie czynniki krzepnięcia nie są postrzegane jako rakotwórcze ani mutagenne, nie uznano za konieczne przeprowadzania badań doświadczalnych w tym zakresie, zwłaszcza na osobnikach innych gatunków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

- Sodu chlorek
- Sodu cytrynian
- Heparyna sodowa 0,2 – 0,5 j.m./j.m. czynnika IX
- Antytrombina III 15 – 30 j.m. na fiolkę (0,75 – 1,5 j.m./ml)

Rozpuszczalnik: jałowa woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

Do rekonstytucji należy stosować wyłącznie dołączony zestaw do rekonstytucji. Do infuzji należy stosować wyłącznie dołączony zestaw do infuzji, ponieważ może dojść do niepowodzenia terapii w wyniku adsorpcji czynnika krzepnięcia na wewnętrznej powierzchni niektórych przyrządów do infuzji.

Przed i po podaniu produktu Prothromplex Total NF zaleca się przepłukać wspólny dostęp żylny izotonicznym roztworem soli fizjologicznej.

6.3 Okres ważności

3 lata.

W trakcie podanego okresu ważności, produkt można przechowywać przez pojedynczy okres do sześciu miesięcy w temperaturze pokojowej (do 25 °C). Rozpoczęcie i koniec przechowywania w temperaturze pokojowej należy odnotować na opakowaniu. Po okresie przechowywania w temperaturze pokojowej, nie wolno ponownie umieszczać produktu Prothromplex Total NF w lodówce (2 °C – 8 °C), ale należy go zużyć w ciągu sześciu miesięcy lub zniszczyć.

Wykazano, że roztwór wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną do 3 godzin w temperaturze 20 °C – 25 °C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, Prothromplex Total NF należy zużyć natychmiast po rekonstytucji, ponieważ produkt nie zawiera środków konserwujących. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Gotowego roztworu nie wolno ponownie umieszczać w lodówce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek dostarczany jest w fiolce z bezbarwnego szkła obrabianego powierzchniowo (klasa hydrolityczna II), rozpuszczalnik dostarczany jest w fiolce z bezbarwnego szkła obrabianego powierzchniowo (klasa hydrolityczna I). Fiolka z proszkiem i fiolka z rozpuszczalnikiem zamknięte są korkami z gumy butylowej.

Zawartość opakowania:

- 1 fiolka z produktem Prothromplex Total NF 600 j.m. - proszek do sporządzania roztworu do infuzji
- 1 fiolka z 20 ml jałowej wody do wstrzykiwań

Do opakowania produktu dołączony jest jeden z poniższych zestawów:

1 igła z odpowietrznikiem, 1 igła z filtrem, 1 igła dwustronna

1 strzykawka jednorazowa, 1 zestaw potrójny (igła z odpowietrznikiem, igła motylkowa i igła jednorazowa), 1 igła z filtrem, 1 igła dwustronna

1 zestaw potrójny (igła z odpowietrznikiem, igła motylkowa i igła jednorazowa), 1 igła z filtrem, 1 igła dwustronna

1 igła dwustronna, 1 igła z filtrem, 1 igła z odpowietrznikiem, 1 igła motylkowa, 1 igła jednorazowa

1 igła dwustronna, 1 igła z filtrem, 1 strzykawka jednorazowa, 1 igła z odpowietrznikiem, 1 zestaw podwójny (igła motylkowa i igła jednorazowa)

- Wielkość opakowania: 1 x 600 j.m.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Do rekonstytucji produktu należy użyć wyłącznie załączonego zestawu.
Prothromplex Total NF należy rekonstytuować bezpośrednio przed podaniem. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący. Jeśli roztwór jest mętny lub zawiera osad, nie należy go używać.

Rekonstytucja proszku do sporządzania roztworu do infuzji:

Stosować technikę aseptyczną.

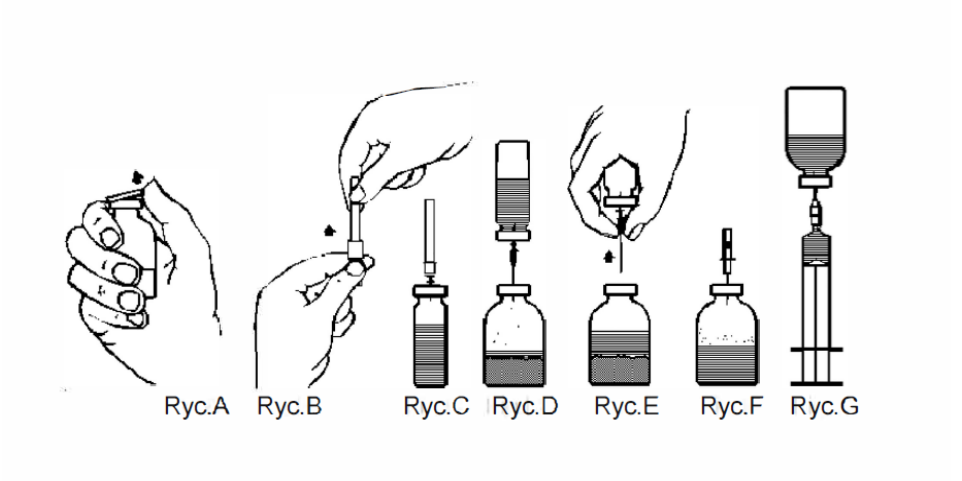
1. Ogrzać zamkniętą fiolkę z rozpuszczalnikiem (jałową wodą do wstrzykiwań) do temperatury pokojowej lub temperatury ciała (max. 37 °C).
2. Usunąć ochronne wieczko z fiolek z koncentratem i z rozpuszczalnikiem (Ryc. A) i oczyścić powierzchnie gumowych korków obu fiolek.
3. Przekręcić i zdjąć osłonkę ochronną z krótszego końca igły dwustronnej i wkłuć igłę w gumowy korek fiolki z rozpuszczalnikiem (Ryc. B i Ryc. C).
4. Usunąć osłonkę z drugiego końca igły, uważając, aby nie dotknąć odsłoniętego końca igły.
5. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem nad fiolką z proszkiem i przebić końcem igły gumowy korek fiolki z proszkiem (Ryc. D). Próżnia wciągnie rozpuszczalnik do fiolki z proszkiem.
6. Rozłączyć obie fiolki, wyciągając igłę dwustronną z fiolki z proszkiem (Ryc. E). Fiolkę z proszkiem lekko obracać w celu przyspieszenia rozpuszczania.
7. Po całkowitym rozpuszczeniu proszku wkłuć igłę z odpowietrznikiem (Ryc. F), powstała piana opadnie. Następnie usunąć igłę z odpowietrznikiem.

Podawanie roztworu w infuzji:

Stosować technikę aseptyczną.

Przed podaniem należy zawsze sprawdzić, czy roztwór po rekonstytucji nie zawiera nierozpuszczalnych cząstek i czy nie zmienił zabarwienia.

1. Przekręcić i zdjąć osłonkę ochronną z jednego końca załączonej igły z filtrem i dołączyć igłę do jałowej strzykawki jednorazowego użytku. Pobrać roztwór z fiolki do strzykawki (Ryc. G)
2. Odłączyć igłę z filtrem od strzykawki i powoli podawać roztwór dożylnie (maksymalna szybkość podawania w infuzji nie powinna przekroczyć 2 ml/min).



Po podaniu należy wyrzucić wszystkie rozpakowane igły, razem ze strzykawkami i (lub) zestawem do infuzji w pudełku po produkcie, aby nie narażać innych osób.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma Sp. z o.o.
ul. Prosta 28
00-838 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22169

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 października 2014 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 stycznia 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16 września 2026 r.