

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prothromplex Total NF 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: lidský protrombinový komplex

Prothromplex Total NF je prášek pro injekční roztok k intravenózní aplikaci. Jedna injekční lahvička obsahuje následující množství mezinárodních jednotek (IU) lidských koagulačních faktorů:

	IU v injekční lahvičce	Po rekonstituci v 17 ml vody pro injekci IU/ml
Lidský koagulační faktor II (protrombin)	375 – 708	22,5 – 42,5
Lidský koagulační faktor VII	417	25
Lidský koagulační faktor IX	500	30
Lidský koagulační faktor X	500	30

Celkový obsah proteinu v injekční lahvičce je 250 – 625 mg. Specifická aktivita přípravku je nejméně 0,6 IU/mg, vyjádřeno aktivitou lidského koagulačního faktoru IX.

Jedna injekční lahvička obsahuje minimálně 333 IU lidského proteinu C ko-purifikovaného s krevními koagulačními faktory.

Aktivita (IU) faktoru IX se určuje jednostupňovým koagulačním testem popsaným v Evropském lékopise a který je kalibrován k mezinárodnímu standardu Světové zdravotnické organizace (WHO) pro koncentráty faktoru IX.

Aktivita (IU) faktoru II, faktoru VII a faktoru X se určuje chromogenním testem popsaným v Evropském lékopise a je kalibrován k mezinárodním standardům WHO pro koncentráty faktoru II, faktoru VII a faktoru X.

Aktivita (IU) proteinu C se určuje chromogenním testem popsaným v Evropském lékopise a je kalibrován k mezinárodnímu standardu WHO pro koncentráty proteinu C.

Pomocné látky se známým účinkem:

Prothromplex Total NF obsahuje 68 mg sodíku v jedné injekční lahvičce. Dále obsahuje v jedné injekční lahvičce sodnou sůl heparinu (max. 0,5 IU/IU faktoru IX).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Prášek: Bílý až světle žlutý, lyofilizovaný prášek nebo kompaktní vysušená látka.

Rozpouštědlo: Voda pro injekci.

Po rekonstituci má roztok hodnotu pH 6,5 až 7,5 a osmolalita není menší než 240 mosmol/kg. Roztok je čirý nebo mírně opalizující.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba krvácení a profylaxe krvácení během chirurgických výkonů u získaného deficitu koagulačních faktorů protrombinového komplexu, jako je deficit způsobený léčbou antagonisty vitamínu K nebo v případě předávkování antagonisty vitamínu K tam, kde je zapotřebí rychlá úprava deficitu.

Léčba krvácení a profylaxe krvácení během chirurgických výkonů u vrozeného deficitu některého z koagulačních faktorů závislých na vitamínu K, pokud není k dispozici čištěný přípravek s obsahem specifického koagulačního faktoru.

Přípravek Prothromplex Total NF je indikován k léčbě dospělých. Neexistují dostatečné pediatrické údaje, které doporučují podávat přípravek Prothromplex Total NF dětem a dospívajícím.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

S výjimkou léčby krvácení a perioperační profylaxe krvácení v průběhu léčby antagonisty vitamínu K je níže uvedeno pouze obecné doporučené dávkování.

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou poruch koagulace.

Dávkování a délka trvání substituční léčby závisí na závažnosti koagulační poruchy, na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Dávkování a četnost podávání mají být vždy stanoveny individuálně. Interval dávkování je nutno přizpůsobit rozdílným cirkulujícím poločasům různých koagulačních faktorů v protrombinovém komplexu (viz bod 5.2).

Individuální požadavky na dávkování mohou být ověřeny pouze pravidelným sledováním hladin jednotlivých koagulačních faktorů v plazmě nebo pomocí testů na stanovení celkové hladiny protrombinového komplexu (např. Quickův test, INR, protrombinový čas) a nepřetržitým sledováním klinického stavu pacienta.

V případě velkých chirurgických výkonů je monitorování substituční terapie pomocí koagulačních testů (specifických pro jednotlivé koagulační faktory a/nebo celkových testů hladiny protrombinového komplexu) nezbytné.

Krvácení a profylaxe krvácení během chirurgického výkonu při léčbě antagonisty vitamínu K:

Při závažném krvácení nebo před operačními výkony s vysokým rizikem krvácení je cílem dosažení normálních hodnot (hodnota Quickova testu 100 %, INR 1,0).

Platí následující pravidlo: 1 IU faktoru IX/kg tělesné hmotnosti zvýší hladinu Quickova testu přibližně o 1 %.

Pokud podávání přípravku Prothromplex Total NF vychází z měření INR – stanovení dávky závisí na INR před léčbou a cílové INR.

Dávkování uvedené níže v tabulce má být dodržováno podle doporučení uvedené v publikaci Makris et al 2001¹.

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

Dávkování přípravku Prothromplex Total NF podle iniciačního měření INR	
INR	Dávka IU/kg (IUs vztažené k faktoru IX)
2,0 – 3,9	25
4,0 – 6,0	35
>6,0	50

Korekce poruchy hemostázy, indukované antagonisty vitamínu K, přetrvává po dobu přibližně 6 – 8 hodin. Nicméně účinků vitamínu K, pokud je podáván současně, je obvykle dosaženo v průběhu 4 – 6 hodin. Tedy opakovaná léčba lidským protrombinovým komplexem není obvykle nutná v případě, že je podán vitamin K.

Jelikož tato doporučení jsou empirická a obnova a trvání účinků se může lišit, monitorování INR v průběhu léčby je povinné.

Krvácení a profylaxe krvácení během chirurgického výkonu při vrozeném deficitu některého z koagulačních faktorů závislých na vitamínu K v případě, že není k dispozici specifický koncentrát koagulačního faktoru:

Vypočtená požadovaná léčebná dávka je založena na empirickém zjištění, že přibližně 1 IU faktoru IX na 1 kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru IX přibližně o 0,015 IU/ml; a 1 IU faktoru VII na 1 kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VII přibližně o 0,024 IU/ml. 1 IU faktoru II nebo X na 1 kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru II nebo X přibližně o 0,021 IU/ml.²

Podaná dávka specifického faktoru se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (IU), které jsou vztaženy k platnému standardu WHO pro jednotlivé faktory. Aktivita specifického koagulačního faktoru v plazmě se vyjadřuje buď v procentech (vzhledem k normální lidské plazmě) nebo v mezinárodních jednotkách (vzhledem k mezinárodnímu standardu pro specifický koncentrát koagulačního faktoru).

Jedna mezinárodní jednotka (IU) aktivity koagulačního faktoru odpovídá množství v 1 mililitru normální lidské plazmy. Například výpočet požadované dávky faktoru X je založen na empirické zkušenosti, že jedna mezinárodní jednotka (IU) faktoru X na 1 kg tělesné hmotnosti zvýší aktivitu plazmatického faktoru X přibližně o 0,017 IU/ml. Potřebná dávka se určuje podle následujícího vzorce:

Potřebné jednotky = tělesná hmotnost (kg) x požadovaný nárůst faktoru X (IU/ml) x 60

kde 60 (ml/kg) je převrácená hodnota odhadovaného zotavení.

Pokud je známo individuální zotavení, tak má být jeho hodnota k výpočtu použita.

Maximální jednotlivá dávka:

Za účelem opravy INR není nutno překročit dávku 50 IU/kg. V případě, že závažnost krvácení vyžaduje vyšší dávku, musí ošetřující lékař vyhodnotit poměr riziko/přínos.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost podávání přípravku Prothromplex Total NF nebyly u pediatrické populace v klinických studiích ověřeny.

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

Způsob podání

Intravenózní podání

Přípravek Prothromplex Total NF má být podáván pomalu intravenózně. Maximální rychlost podání nemá překročit 2 ml za minutu (60 IU/min).

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Známa alergie na heparin nebo heparinem-indukovaná trombocytopenie v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Léčba má být vedena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou poruch koagulace.

U pacientů se získaným deficitem koagulačních faktorů závislých na vitamínu K (např. indukovaném léčbou antagonisty vitamínu K) má být Prothromplex Total NF používán pouze tam, kde je zapotřebí rychlá úprava hladin protrombinového komplexu, tj. při těžkém krvácení nebo při neodkladných chirurgických výkonech. V jiných případech je zpravidla dostačující snížení dávky antagonistů vitamínu K a/nebo podání vitamínu K.

U pacientů, kteří jsou léčeni antagonisty vitamínu K pro hyperkoagulační stav, může dojít po podání infuze protrombinového komplexu k jeho exacerbaci.

Při vrozeném deficitu kteréhokoli z faktorů závislých na vitamínu K má být použit přípravek s obsahem specifického faktoru, je-li k dispozici.

V souvislosti s přípravkem Prothromplex Total NF byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí a anafylaktického šoku.

V případě alergické reakce nebo reakce anafylaktického typu musí být injekce/infuze ihned zastavena. V případě šoku je nutno dodržovat aktuální standardní lékařské postupy pro léčbu šoku.

Tromboembolie, DIC, fibrinolýza

Při léčbě pacientů s vrozenými nebo získanými poruchami koagulace koncentráty lidského protrombinového komplexu včetně přípravku Prothromplex Total NF, a to zejména při opakovaném dávkování, existuje riziko vzniku trombózy a diseminované intravaskulární koagulace (DIC).

V souvislosti s podáním přípravku Prothromplex Total NF byly hlášeny arteriální a venózní tromboembolické příhody včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody (např. mrtvice), plicní embolie a DIC.

Toto riziko může být vyšší při léčbě izolovaného deficitu F VII, protože ostatní koagulační faktory závislé na vitamínu K s delšími poločasy se mohou akumulovat ve výrazně vyšším množství, než je normální.

Pacienty léčené koncentráty lidského protrombinového komplexu je třeba pečlivě sledovat s ohledem na známky a příznaky intravaskulární koagulace nebo trombózy. Vzhledem k riziku tromboembolických komplikací je třeba během podávání koncentrátů lidského protrombinového komplexu zvláště pečlivě sledovat

- pacienty s anamnézou ischemické choroby srdeční
- pacienty s jaterním onemocněním
- pacienty před a po operaci
- novorozence nebo
- jiné pacienty s rizikem tromboembolických příhod či diseminované intravaskulární koagulace.

U všech těchto stavů je nutno zvážit potenciální přínos léčby vzhledem k riziku těchto komplikací.

Virová bezpečnost

Standardní opatření zabraňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují pečlivý výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a určité výrobní kroky odstraňující nebo deaktivující viry. Přesto nemůže být při podávání léčiv vyráběných z lidské krve nebo plazmy zcela vyloučena možnost přenosu infekce. To se vztahuje též na jakékoli neznámé nebo vznikající viry či jiné patogeny.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u obalených virů jako HIV, HBV a HCV, a u neobaleného viru HAV.

Přijatá opatření mohou mít omezenou účinnost na neobalené viry jako je parvovirus B19. Infekce parvovirem B19 může být nebezpečná pro těhotné ženy (fetální infekce) a pro jedince, kteří mají sníženou funkci imunitního systému nebo zvýšenou erytropoézu (např. hemolytická anemie).

Důrazně se doporučuje při každém podání přípravku Prothromplex Total NF pacientovi zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné zpětně přiřadit k pacientovi použitou šarži přípravku.

Pokud jsou přípravky připravené z lidské krve nebo plazmy podávány pravidelně/opakovaně, musí být uvažováno o vhodné vakcinaci (hepatitida A a B).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 68 mg sodíku v jedné injekční lahvičce nebo 0,14 mg sodíku v mezinárodní jednotce, což odpovídá 3,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Heparin

Heparin může vyvolat alergické reakce a pokles počtu krevních buněk, což může ovlivnit koagulační systém. Pacienti s heparinem indukovanými alergickými reakcemi v anamnéze nemají užívat léčiva s obsahem heparinu.

Pediatrická populace

Neexistují dostatečné údaje, které doporučují podávat přípravek Prothromplex Total NF dětem a dospívajícím.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravky lidského protrombinového komplexu působí proti účinkům léčby antagonisty vitamínu K. Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Interference s biologickými testy:

Při provádění koagulačních testů citlivých na heparin u pacientů léčených vysokými dávkami lidského protrombinového komplexu je nutno vzít v úvahu obsah heparinu jako složky přípravku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vliv přípravku Prothromplex Total NF na fertilitu nebyl v kontrolovaných klinických studiích stanoven.

Bezpečnost použití koncentrátů lidského protrombinového komplexu u těhotných nebo kojících žen nebyla stanovena. Adekvátní údaje o podávání přípravku Prothromplex Total NF těhotným a kojícím ženám nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech nejsou vhodné k posouzení bezpečnosti během těhotenství, vývoje embrya a plodu, porodu a postnatálního vývoje. Proto má být Prothromplex Total NF během těhotenství a v období kojení používán pouze tehdy, je-li to jednoznačně indikováno.

Informace týkající se rizika infekce parvovirem B19 u těhotných žen viz bod 4.4.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou k dispozici údaje o účincích na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Poruchy imunitního systému

Během léčby koncentráty lidského protrombinového komplexu, včetně léčby přípravkem Prothromplex Total NF, se mohou vyvinout cirkulující inhibitory, které následně inhibují jeden či více faktorů lidského protrombinového komplexu. Pokud se tyto inhibitory objeví, projeví se tento stav jako nedostatečná klinická odpověď na léčbu.

Často byly pozorovány alergické nebo anafylaktické reakce.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Často bylo pozorováno zvýšení tělesné teploty.

Cévní poruchy

Po podání lidského protrombinového komplexu existuje riziko tromboembolických příhod (viz bod 4.4).

Informace o virové bezpečnosti viz bod 4.4.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Akutní infarkt myokardu, žilní trombóza a pyrexie uvedené v tabulkovém přehledu nežádoucích účinků níže byly hlášeny v jedné klinické studii s přípravkem Prothromplex Total NF u pacientů (n = 61) se získaným deficitem koagulačních faktorů protrombinového komplexu (II, VII, IX, X), u nichž dávka perorálních antikoagulancií způsobila zvrát stavu. Ostatní nežádoucí účinky zahrnuté v tabulce byly hlášeny pouze z postmarketingu a frekvence byla stanovena statisticky na základě předpokladu, že každý nežádoucí účinek se mohl vyskytnout v klinickém hodnocení s 61 pacienty.

Nežádoucí účinky na léčbu přípravkem Prothromplex Total NF jsou klasifikovány podle tříd orgánového systému MedDRA (verze 15.1). V každé kategorii frekvence jsou nežádoucí účinky řazeny dle klesající závažnosti. Frekvence výskytu jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Diseminovaná intravaskulární koagulace Inhibitory proti jednomu nebo více faktorům protrombinového komplexu (faktory II, VII, IX, X)*	Časté
Poruchy imunitního systému	Anafylaktický šok Anafylaktická reakce Hypersenzitivita	Časté
Poruchy nervového systému	Cerebrovaskulární příhoda Bolest hlavy	Časté
Srdeční poruchy	Srdeční selhání Akutní infarkt myokardu** Tachykardie	Časté
Cévní poruchy	Arteriální trombóza Žilní trombóza** Hypotenze Zrudnutí	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Plicní embolie Dyspnoe Sípot	Časté
Gastrointestinální poruchy	Zvracení Nauzea	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Kopřivka Erytematózní vyrážka Svědění	Časté
Poruchy ledvin a močových cest	Nefrotický syndrom	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka**	Časté

*rozvinutý u pacientů s vrozeným deficitem faktorů

**hlášeno z klinického hodnocení

Reakce třídy

Poruchy kůže a podkožní tkáň: angioedém, parestezie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: reakce v místě infuze

Poruchy nervového systému: letargie

Psychiatrické poruchy: neklid

Pediatrická populace

Informace o pediatrické populaci viz bod 4.2.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Použití vysokých dávek přípravků s obsahem lidského protrombinového komplexu bylo spojováno s případy infarktu myokardu, diseminované intravaskulární koagulace, žilní trombózy a plicní embolie. Proto je v případě předávkování zvýšené riziko rozvoje tromboembolických komplikací nebo diseminované intravaskulární koagulace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragika: koagulační faktory IX, II, VII a X v kombinaci.
ATC kód: B02BD01.

Koagulační faktory II, VII, IX a X, které se tvoří v játrech a jsou závislé na vitamínu K, se běžně označují jako protrombinový komplex.

Faktor VII je zymogen aktivní serinové proteázy, faktoru VIIa, který iniciuje vnitřní kaskádu koagulace. Komplex tkáňového faktoru a faktoru VIIa aktivuje koagulační faktory X a IX, přičemž dochází k tvorbě faktorů IXa a Xa. Další aktivací koagulační kaskády se aktivuje protrombin (faktor II) a přeměňuje se na trombin. Působením trombinu se fibrinogen konvertuje na fibrin a tím vzniká krevní sraženina. Normální tvorba trombinu je zásadní také pro funkce destiček jako součásti primární hemostázy.

Izolovaný závažný deficit faktoru VII vede ke snížené tvorbě trombinu a může vyvolat krvácení způsobené poruchou tvorby fibrinu a primární hemostázy. Izolovaný deficit faktoru IX je jednou z klasických hemofilií (hemofilie B). Izolované deficity faktoru II nebo faktoru X jsou velmi vzácné, ale v závažné formě vyvolávají sklon ke krvácení podobně jako u klasické hemofilie.

Získaný deficit koagulačních faktorů protrombinového komplexu závislých na vitamínu K se objevuje během léčby antagonisty vitamínu K. Pokud je deficit závažný, projevuje se sklonem ke krvácení, charakterizovaným retroperitoneálním nebo cerebrálním krvácením spíše než krvácením do svalů a kloubů. Těžká jaterní insuficience také způsobuje významné snížení hladin protrombinového komplexu a klinicky sklon ke krvácení, který je však často komplexní díky simultánně probíhající intravaskulární koagulaci nízkého stupně, nízkým hladinám destiček, deficitu inhibitorů koagulace a narušené fibrinolýze.

Podání koncentrátů lidského protrombinového komplexu působí zvýšení plazmatických hladin koagulačních faktorů závislých na vitamínu K a dočasnou úpravu poruch koagulace u pacientů s deficitem jednoho nebo více těchto faktorů.

Pediatrická populace

Neexistují dostatečné údaje, které doporučují podávat přípravek Prothromplex Total NF dětem a dospívajícím.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Koagulační faktor	Poločas
Faktor II	40 – 60 hodin
Faktor VII	3 – 5 hodin
Faktor IX	16 – 30 hodin
Faktor X	30 – 60 hodin

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Faktory lidského protrombinového komplexu (v koncentrátu) jsou normální složkou lidské plazmy a chovají se stejně jako endogenní koagulační faktory. Testování toxicity po podání jedné dávky nemá význam vzhledem k tomu, že vyšší dávky vedou k objemovému přetížení. Studie toxicity po opakovaném podání nejsou u zvířat proveditelné, protože se tvoří heterologní proteiny a interferují s následnými testy.

Lidské koagulační faktory nejsou považovány za karcinogenní nebo mutagenní, proto nejsou experimentální studie, zvláště u heterologních druhů, pokládány za nutné.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

chlorid sodný

natrium-citrát

sodná sůl heparinu 0,2 – 0,5 IU/IU FIX

antitrombin III 12,5 – 25 IU v jedné injekční lahvičce (0,75 – 1,5 IU/ml)

Rozpouštědlo:

voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6. Pro rekonstituci se má používat pouze přiložená souprava.

Stejně jako u všech přípravků obsahujících koagulační faktory může být účinnost a snášenlivost narušena mísením s jinými léčivými přípravky. Proto se doporučuje propláchnout před a po podání přípravku Prothromplex Total NF běžný žilní vstup izotonickým fyziologickým roztokem.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Během uvedené doby použitelnosti může být přípravek uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C), po jedno období trvající nejvýše 6 měsíců. Zahájení a ukončení doby uchovávání při pokojové teplotě má být vyznačeno na obalu přípravku. Po uchovávání při pokojové teplotě se přípravek Prothromplex Total NF nesmí vracet do chladničky (2 °C – 8 °C) ale musí být během 6 měsíců použit nebo zlikvidován.

Chemická a fyzikální stabilita přípravku byla doložena po dobu 3 hodin při teplotě 20 °C – 25 °C. Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek Prothromplex Total NF použit ihned po rekonstituci, protože přípravek neobsahuje žádná konzervační činidla. Není-li ihned použit, jsou doba uchovávání a podmínky před použitím v odpovědnosti uživatele. Připravený přípravek k použití se nesmí vracet do chladničky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek je dodáván v povrchově ošetřených injekčních lahvičkách z bezbarvého skla (hydrolytická třída II). Rozpouštědlo je dodáváno v povrchově ošetřených injekčních lahvičkách z bezbarvého skla

(hydrolytická třída I). Obě injekční lahvičky pro prášek i rozpouštědlo jsou uzavřeny zátkami vyrobenými z butylové pryže.

Obsah balení:

1 injekční lahvička přípravku Prothromplex Total NF 500 IU prášek pro injekční roztok

1 injekční lahvička vody pro injekci 17 ml

1 Mix2vial pro rekonstituci

Velikost balení:



1 x 500 IU

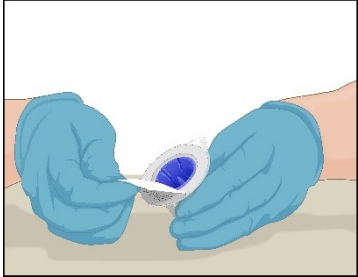
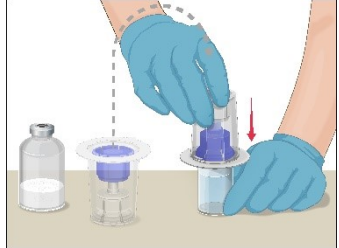
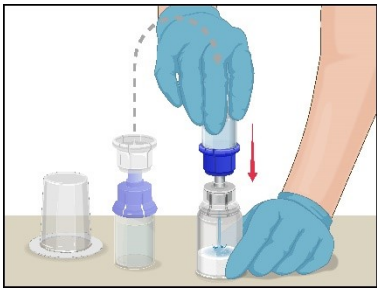
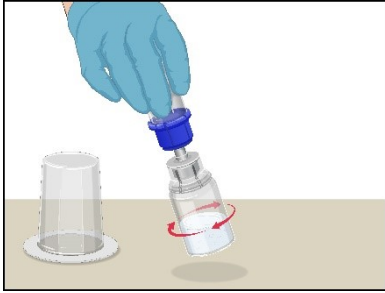
6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

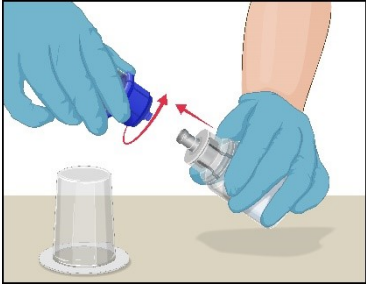
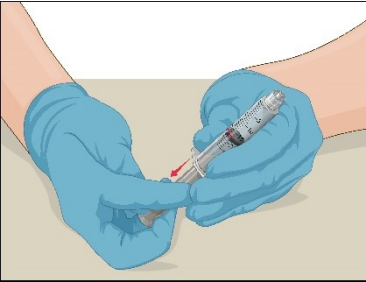

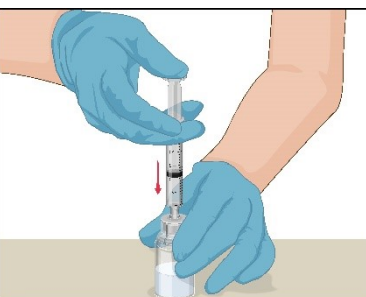
Všeobecné pokyny

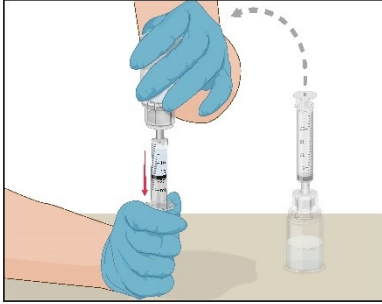
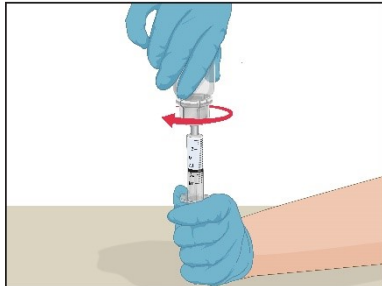
- K rekonstituci použijte pouze přiložený set pro rekonstituci.
- Zkontrolujte dobu použitelnosti a zajistěte, aby prášek přípravku Prothromplex Total NF a voda pro injekci (rozpuštědlo) měly před přípravou pokojovou teplotu. Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítcích a krabici.
- Během postupu rekonstituce používejte antiseptickou techniku (čistota a nízký počet choroboplodných zárodků) a rovnou pracovní plochu. Umyjte si ruce a nasadte si čisté vyšetřovací rukavice (použití rukavic je nepovinné).
- Zahřejte neotevřenou injekční lahvičku obsahující rozpouštědlo (vodu pro injekci) na pokojovou nebo tělesnou teplotu (maximálně 37 °C).
- Přípravek Prothromplex Total NF se má rekonstituovat pouze bezprostředně před podáním. Roztok je čirý nebo lehce opalizující. Zakalené roztoky nebo roztoky obsahující usazeniny zlikvidujte.

Pokyny pro rekonstituci prášku pro injekční roztok:

	Kroky	Obrázek
1	<ul style="list-style-type: none">• Odstraňte ochranné kryty z injekční lahvičky s práškem a injekční lahvičky s rozpouštědlem.	
2	<ul style="list-style-type: none">• Každou zátku dezinfikujte samostatným sterilním tamponem s alkoholem (nebo jiným vhodným sterilním roztokem) otíráním zátky po několik sekund.• Pryžovou zátku nechte oschnout. Injekční lahvičky umístěte na rovný povrch.	

	Kroky	Obrázek
3	<ul style="list-style-type: none"> Otevřete obal zařízení Mix2Vial úplným odtržením víčka, aniž byste se dotkl(a) vnitřní části obalu. Nevyjímejte zařízení Mix2Vial z obalu. 	
4	<ul style="list-style-type: none"> Otočte obal se zařízením Mix2Vial dnem vzhůru a umístěte ho na horní část injekční lahvičky s rozpouštědlem. Pevně zasuněte modrý plastový hrot zařízení do středu zátky injekční lahvičky s rozpouštědlem zatlačením přímo dolů. Uchopte obal na jeho okraji a zvedněte ho ze zařízení Mix2Vial. Dávejte pozor, abyste se nedotkl(a) průhledného plastového hrotu. K injekční lahvičce s rozpouštědlem je nyní připojeno zařízení Mix2Vial a ta je nyní připravena na připojení injekční lahvičky s přípravkem Prothromplex Total NF. 	
5	<ul style="list-style-type: none"> Injekční lahvičku s rozpouštědlem připojte k injekční lahvičce s přípravkem Prothromplex Total NF tak, že injekční lahvičku s rozpouštědlem obrátíte a umístíte ji na horní část injekční lahvičky, která obsahuje prášek přípravku Prothromplex Total NF. Průhledný plastový hrot pevně zatlačte rovně dolů a celý ho zasuněte do zátky injekční lahvičky s přípravkem Prothromplex Total NF. To je třeba provést okamžitě, aby se do tekutiny nedostaly choroboplodné zárodky. Díky podtlaku přeteče rozpouštědlo do injekční lahvičky s přípravkem Prothromplex Total NF. Zkontrolujte, zda bylo přeneseno veškeré rozpouštědlo. Přípravek nepoužívejte, pokud došlo ke ztrátě podtlaku a rozpouštědlo nepřetéká do injekční lahvičky s přípravkem Prothromplex Total NF. 	
6	<ul style="list-style-type: none"> Jemným a nepřetržitým krouživým pohybem otáčejte spojenými injekčními lahvičkami nebo nechte rekonstituovaný přípravek 5 minut stát a poté jemným krouživým pohybem otáčejte, aby se prášek zcela rozpustil. Neprotrpávejte. Protřepávání má nežádoucí vliv na přípravek. Po rekonstituci chraňte před chladem. 	

	Kroky	Obrázek
7	<ul style="list-style-type: none"> • Jednou rukou uchopíte zařízení Mix2Vial na straně s průhlednou plastovou částí připojenou k injekční lahvičce s přípravkem Prothromplex Total NF, druhou rukou uchopíte zařízení Mix2Vial na straně s modrou plastovou částí připojenou k injekční lahvičce s rozpouštědlem a obě části zařízení Mix2Vial od sebe odpojte. • Otočte stranu s modrou plastovou částí proti směru hodinových ručiček a obě injekční lahvičky od sebe jemně odtáhněte. • Nedotýkejte se konce plastového konektoru připojeného k injekční lahvičce s přípravkem Prothromplex Total NF, která obsahuje rozpuštěný přípravek. • Injekční lahvičku s přípravkem Prothromplex Total NF umístěte na rovný pracovní povrch. Prázdnou injekční lahvičku od rozpouštědla zlikvidujte. 	
8	<ul style="list-style-type: none"> • Vytažením pístu natáhněte vzduch do prázdné sterilní plastové injekční stříkačky k jednorázovému použití. • Objem vzduchu má být stejný jako objem rekonstituovaného přípravku Prothromplex Total NF, který budete odebírat z injekční lahvičky. 	
9	<ul style="list-style-type: none"> • Injekční lahvičku s přípravkem Prothromplex Total NF (obsahující rekonstituovaný přípravek) ponechte na rovném pracovním povrchu, injekční stříkačku připojte k průhlednému plastovému konektoru a injekční stříkačkou otočte po směru hodinových ručiček. 	
10	<ul style="list-style-type: none"> • Jednou rukou držte injekční lahvičku a druhou rukou vytlačte veškerý vzduch z injekční stříkačky do injekční lahvičky. 	

	Kroky	Obrázek
11	<ul style="list-style-type: none"> • Obráťte pripojenou injekčnú striekačku a injekčnú lahvičku s prípravkom Prothromplex Total NF tak, aby injekčná lahvička bola nahore. Pist injekčnej striekačky musí zostať zasunutý. Natáhnite prípravok Prothromplex Total NF do injekčnej striekačky pomalým vytážením pistu. • Nenatahujte a nevytlačujte roztok tam a späť medzi injekčnou striekačkou a injekčnou lahvičkou. Takový postup môže znehodnotiť prípravok. 	
12	<ul style="list-style-type: none"> • Keď je všetko pripravené na infúziu, injekčnú striekačku odpojte otočením proti smeru hodinových ručičiek. Vizuálne zkontrolujte injekčnú striekačku, či neobsahuje pevné častice; roztok má byť čistý a ľahce opalizujúci. • Pokiaľ je roztok zakalený alebo obsahuje usadeniny, roztok nepoužívajte. 	

Pokyny pro podávání

Před podáním zkontrolujte připravený roztok v injekční stříkačce, zda neobsahuje pevné částice nebo není zbarvený. Roztok má být čistý, bezbarvý a bez částic. Částice se zcela odstraní pomocí filtru, který je součástí zařízení Mix2Vial. Filtrace nemá vliv na výpočet dávky. **Roztok v injekční stříkačce se nemá používat, pokud je po filtraci zakalený nebo obsahuje vločky nebo částice.**

1. Připojte infuzní jehlu k injekční stříkačce, která obsahuje roztok přípravku Prothromplex Total NF. Pro pohodlnější aplikaci se doporučuje infuzní set s křídélky (motýlkem). Nasměrujte injekční jehlu nahoru, jemným poklepáním prstem na injekční stříkačku odstraňte všechny vzduchové bubliny z injekční stříkačky a injekční jehly.
2. Nasaďte škrtidlo a připravte místo podání infuze tak, že kůži dobře otřete sterilním tamponem s alkoholem (nebo jiným vhodným sterilním roztokem).
3. Zaveďte injekční jehlu do žíly a uvolněte škrtidlo. Pomalu podejte infuzi přípravku Prothromplex Total NF. Infuzi nepodávejte větší rychlostí než 2 ml za minutu. Prázdnou injekční stříkačku odpojte.

Poznámka:

Motýlkovou injekční jehlu nevytahujte dříve, než budou infuzí podány všechny injekční stříkačky, a nedotýkejte se Luer portu, který slouží k připojení k injekční stříkačce.

4. Vytáhněte injekční jehlu ze žíly a v místě podání infuze na několik minut přitlačte sterilní gázu.

Na injekční jehlu nenasazujte zpět víčko. Injekční jehlu, injekční stříkačku a prázdnou injekční lahvičku (lahvičky) s přípravkem Prothromplex Total NF a rozpouštědlem vložte do pevné nádoby na ostré předměty a řádně zlikvidujte. Tyto prostředky nevyhazujte do běžného domácího odpadu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Baxalta Innovations GmbH
 Industriestrasse 67
 1221 Vídeň
 Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

75/125/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 5. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 5. 2023