

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prothromplex Total NF, 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna: zespół protrombiny ludzkiej

Prothromplex Total NF 500 j.m. 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 17 ml jałowej wody do wstrzykiwań (j.m./ml)
Ludzki czynnik krzepnięcia II	375 – 708	22,5 – 42,5
Ludzki czynnik krzepnięcia VII	417	25
Ludzki czynnik krzepnięcia IX	500	30
Ludzki czynnik krzepnięcia X	500	30

Całkowita zawartość białka w fiolce wynosi 250 – 625 mg. Aktywność swoista produktu, wyrażona aktywnością czynnika IX, wynosi co najmniej 0,6 j.m./mg.

Każda fiolka zawiera co najmniej 333 j.m. białka C, współczyszczzonego 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 Światowej Organizacji Zdrowia (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 Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dla koncentratów białka C.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Prothromplex Total NF 500 j.m. zawiera 68 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 wstrzykiwań.

Proszek: Biała lub lekko żółtawa, liofilizowana, krucha lub zestalona sucha substancja.

Rozpuszczalnik: Jałowa woda do wstrzykiwań.

Wartość pH roztworu po rekonstytucji wynosi 6,5 do 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 okołoperacyjnych 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 okołoperacyjnych 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 osób dorosłych. Dane pediatryczne są niewystarczające, aby zalecać podawanie produktu 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 okołoperacyjnej 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 okołoperacyjnych 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 zależać od INR przed rozpoczęciem leczenia i od pożądanego INR.

Zgodnie z rekomendacją podaną w publikacji Makris et al. 2001<sup>1</sup>, należy przestrzegać zaleceń dawkowania podanych w poniższej tabeli.

<b>Dawkowanie produktu Prothromplex Total NF zgodnie z wyjściowym pomiarem INR</b>	
<b>INR</b>	<b>Dawka [j.m./kg] (j.m. odnosi się do czynnika IX)</b>
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 osiągnąć 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 okołoperacyjnych we wrodzonym niedoborze któregośkolwiek 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.<sup>2</sup>

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 jednym mililitrze prawidłowego ludzkiego osocza. Dla przykładu, obliczenie wymaganej do leczenia dawki czynnika X opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że jedna 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 pożądaný 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.

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

<sup>2</sup> 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.

## Dzieci i młodzież

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

## Sposób podawania

Podanie dożylnie.

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

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji 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 któregoś 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 wstrzyknięcie/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 ściśle 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 nieznanymi i nowo odkrytymi oraz innych patogenów.

Podejmowane środki uznawane są za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV, HCV, a także bezotoczkowego wirusa 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).

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu Prothromplex Total NF odnotować nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania pomiędzy pacjentem, a serią produktu.

U pacjentów przyjmujących regularnie lub wielokrotnie produkty wytwarzane z ludzkiego osocza lub krwi należy rozważyć przeprowadzenie odpowiednich szczepień (przeciwno wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B).

#### Sód

Produkt leczniczy zawiera 68 mg sodu na fiolkę lub 0,14 mg sodu na 1 jednostkę międzynarodową (j.m.), co odpowiada 3,4% 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 przeprowadzono 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**

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

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

Badania na zwierzętach nie pozwalają na ocenę wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy. Dlatego też Prothromplex Total NF powinien być stosowany u kobiet w okresie 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 obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

#### *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, a kategorie częstości występowania zostały im przypisane statystycznie, opierając się na założeniu, że każde działanie niepożądane mogło wystąpić w badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 61 pacjentów.

Działania niepożądane związane z leczeniem produktem Prothromplex Total NF są wymienione według Klasyfikacji układów i narządów MedDRA (wersja 15.1). W poszczególnych kategoriach częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie z malejącą ciężkością. Kategorie częstości występowania są zdefiniowane jako bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 10/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ) oraz częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

\* Występowanie u pacjentów z wrodzonym niedoborem czynników.

\*\* Zgłoszone podczas badania klinicznego.

### Działania klasy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczynioruchowy, parestezje.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: reakcja w miejscu wlewu.

Zaburzenia układu nerwowego: ospałość.

Zaburzenia psychiczne: niepokój.

### 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 żyłnej 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, czynniki 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 zewnątrzpoходny 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 postaci 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 krzepnięcia zależnych od witaminy K, 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 fibrylizę.

Podanie koncentratu 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**

<b>Czynnik krzepnięcia</b>	<b>Okres półtrwania</b>
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 12,5 – 25 j.m. na fiolkę (0,75 – 1,5 j.m./ml)

Rozpuszczalnik:

Jałowa woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Do rekonstrukcji należy stosować wyłącznie dołączony zestaw do rekonstrukcji.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających czynniki krzepnięcia, skuteczność i tolerancja produktu leczniczego może być zmniejszona w przypadku zmieszania z innymi produktami leczniczymi. 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 jednorazowo przez okres do sześciu miesięcy w temperaturze pokojowej (do 25°C). Rozpoczęcie i koniec przechowywania w temperaturze pokojowej należy zapisać 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 od 20°C do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt 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 oryginalnym opakowaniu 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 500 j.m.– proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
- 1 fiolka z 17 ml jałowej wody do wstrzykiwań
- 1 system do rekonstytucji Mix2Vial

#### Wielkość opakowania



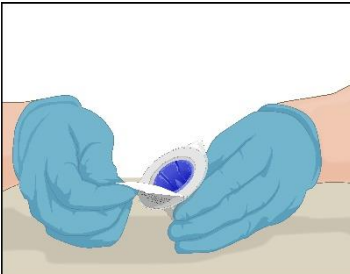
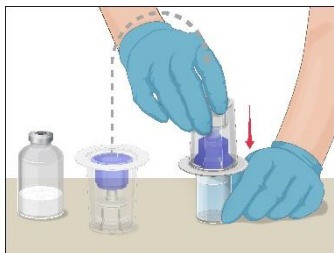
- 1 x 500 j.m.

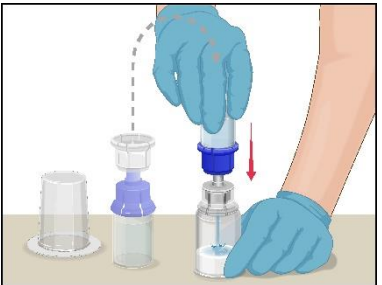
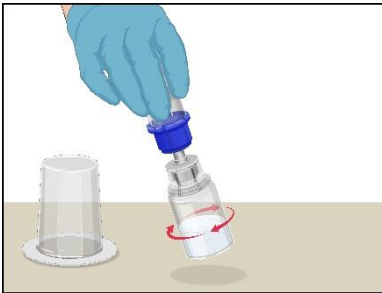
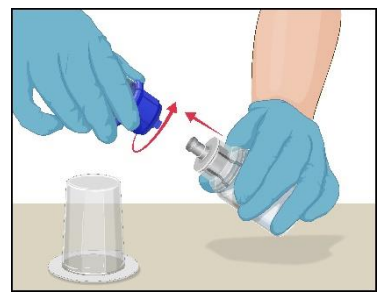
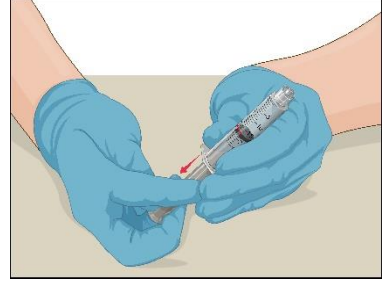
### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

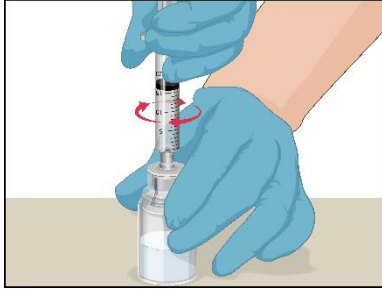

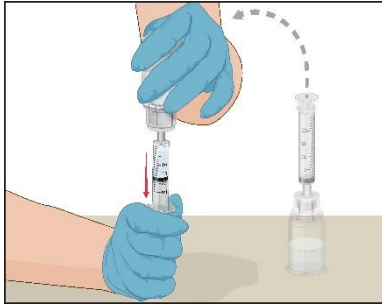
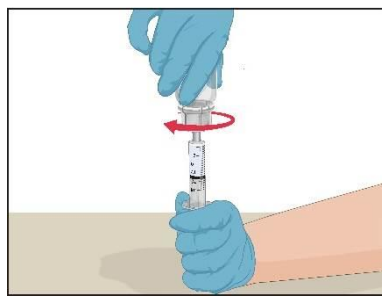
#### Ogólne instrukcje

- Do rekonstrukcji produktu należy użyć wyłącznie załączonego zestawu.
- Przed przygotowaniem sprawdzić termin ważności i upewnić się, że produkt Prothromplex Total NF w postaci proszku oraz woda do wstrzykiwań (rozpuszczalnik) mają temperaturę pokojową. Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i tekturowym pudełku.
- Stosować technikę aseptyczną (warunki o odpowiedniej czystości i wolne od drobnoustrojów) oraz korzystać z płaskiej powierzchni roboczej podczas rekonstrukcji. Umyć ręce i założyć czyste rękawiczki do badań (użycie rękawiczek jest dobrowolne).
- Ogrzać zamkniętą fiolkę z rozpuszczalnikiem (jałowa woda do wstrzykiwań) do temperatury pokojowej lub temperatury ciała (maksymalnie 37°C).
- Prothromplex Total NF należy rekonstruować bezpośrednio przed podaniem. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący. Jeśli roztwór jest mętny lub zawiera osad, należy go wyrzucić.

Instrukcja rekonstrukcji proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:

	<b>Kroki</b>	<b>Ilustracja</b>
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usunąć ochronne wieczka zarówno z fiolki z proszkiem jak i z fiolki z rozpuszczalnikiem.</li> </ul>	
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdezynfekować korek każdej fiolki osobnym, jałowym gazikiem nasączonym alkoholem (lub innym odpowiednim jałowym roztworem), przecierając korek przez kilka sekund.</li> <li>• Pozostawić gumowy korek do wyschnięcia. Umieścić fiolki na płaskiej powierzchni.</li> </ul>	
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otworzyć opakowanie systemu Mix2Vial, w całości odklejając pokrywkę tak, aby nie dotknąć wewnętrznej strony opakowania.</li> <li>• Nie wyjmować systemu Mix2Vial z opakowania.</li> </ul>	
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obrócić opakowanie zawierające systemu Mix2Vial dołem do góry i nałożyć je od góry na fiolkę z rozpuszczalnikiem.</li> <li>• Zdecydowanym ruchem wcisnąć niebieski plastikowy kolec systemu w środek korka fiolki z rozpuszczalnikiem, naciskając prosto w dół. Chwycić osłonkę za krawędź i unosząc je w górę, zdjąć z systemu Mix2Vial.</li> <li>• Zachować ostrożność, by nie dotknąć przezroczystego plastikowego kolca.</li> <li>• Fiolka z rozpuszczalnikiem jest teraz połączona z systemem Mix2Vial i jest gotowa do połączenia z fiolką</li> </ul>	

	Kroki	Ilustracja
5	<p>z produktem Prothromplex Total NF.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aby połączyć fiolkę z rozpuszczalnikiem z fiolką zawierającą produkt Prothromplex Total NF, obrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem do góry dnem i nałożyć ją od góry na fiolkę zawierającą produkt Prothromplex Total NF.</li> <li>• Wprowadzić w całości przezroczysty plastikowy kolec w korek fiolki z produktem Prothromplex Total NF, naciskając zdecydowanym ruchem prosto w dół. Należy wykonać to od razu, aby uchronić płyn przed zanieczyszczeniem przez drobnoustroje.</li> <li>• Pod wpływem podciśnienia rozpuszczalnik przepłynie do fiolki zawierającej produkt Prothromplex Total NF. Należy upewnić się, że cały rozpuszczalnik został przeniesiony do fiolki z produktem.</li> <li>• Nie stosować, jeśli nastąpiła utrata podciśnienia i rozpuszczalnik nie przepływa do fiolki z produktem Prothromplex Total NF.</li> </ul>	
6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Delikatnie, jednostajnym ruchem obracać połączonymi fiolkami do momentu rozpuszczenia się proszku lub odstawić poddany rekonstytucji produkt na 5 minut, a następnie delikatnie obracać fiolkami, upewniając się, że proszek w całości uległ rozpuszczeniu.</li> <li>• Nie wstrząsać. Wstrząsanie wpłynie negatywnie na produkt. Nie przechowywać w lodówce po rekonstytucji.</li> </ul>	
7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozłączyć od siebie dwa elementy systemu Mix2Vial, przytrzymując jedną ręką przezroczystą plastikową część systemu Mix2Vial połączoną z fiolką zawierającą produkt Prothromplex Total NF, a drugą ręką niebieską plastikową część systemu Mix2Vial połączoną z fiolką po rozpuszczalniku.</li> <li>• Przekręcić niebieski plastikowy element w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara i delikatnie rozłączyć obydwie fiolki.</li> <li>• Nie dotykać końcówki plastikowego złącza znajdującego się na fiolece zawierającej rozpuszczony produkt Prothromplex Total NF.</li> <li>• Umieścić fiolkę zawierającą produkt Prothromplex Total NF na płaskiej powierzchni roboczej. Wyrzucić pustą fiolkę po rozpuszczalniku.</li> </ul>	
8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wciągnąć powietrze do pustej, jałowej, jednorazowej plastikowej strzykawki, pociągając za tłok.</li> <li>• Ilość powietrza powinna być taka sama, jak ilość produktu Prothromplex Total NF po rekonstytucji, która zostanie pobrana z fiolki.</li> </ul>	

	Kroki	Ilustracja
9	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trzymając fiolkę z produktem Prothromplex Total NF (zawierającą produkt po rekonstytucji) na płaskiej powierzchni roboczej, połączyć strzykawkę z przezroczystym plastikowym złączem i przekręcić strzykawkę w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara.</li> </ul>	
10	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przytrzymując fiolkę jedną ręką, drugą ręką wepchnąć całe powietrze ze strzykawki do fiołki.</li> </ul>	
11	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odwrócić strzykawkę połączoną z fiolką zawierającą produkt Prothromplex Total NF tak, by fiołka znajdowała się u góry. Upewnić się, że tłok strzykawki pozostaje wciśnięty. Nabrać produkt Prothromplex Total NF do strzykawki, powoli odciągając tłok.</li> <li>Nie wciskać ani nie nabierać roztworu wielokrotnie z fiołki do strzykawki (i odwrotnie), ponieważ może to mieć niekorzystny wpływ na lek.</li> </ul>	
12	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tuż przed wykonaniem infuzji odłączyć strzykawkę od fiołki, przekręcając ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. Obejrzeć strzykawkę pod kątem obecności cząsteczek stałych; roztwór powinien być przezroczysty i lekko opalizujący.</li> <li>Jeżeli roztwór jest mętny lub zawiera osad, nie podawać roztworu.</li> </ul>	

### Instrukcja podania leku

Przed podaniem obejrzeć przygotowany roztwór w strzykawce pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia. Roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i pozbawiony cząstek stałych. Filtr stanowiący element systemu Mix2Vial całkowicie usuwa takie cząstki. Filtrowanie nie wpływa na obliczenie wielkości dawki. Nie należy podawać **roztworu znajdującego się w strzykawce**, jeżeli po przefiltrowaniu jest mętny lub zawiera płatki lub inne cząstki stałe.

1. Nałożyć igłę do infuzji na strzykawkę zawierającą roztwór produktu Prothromplex Total NF. Dla wygody zaleca się korzystanie z zestawu z igłą motylkową. Skierować igłę w górę i delikatnie stukając w strzykawkę palcem usunąć ewentualne pęcherzyki powietrza, a następnie powoli i ostrożnie wypchnąć powietrze ze strzykawki i igły.
2. Założyć opaskę uciskową i przygotować miejsce infuzji, starannie przecierając skórę jałowym gazikiem nasączonym alkoholem (lub innym odpowiednim jałowym roztworem).

3. Wprowadzić igłę do żyły i zdjąć opaskę uciskową. Powoli podawać Prothromplex Total NF. Nie podawać produktu w tempie szybszym niż 2 ml na minutę. Odłączyć pustą strzykawkę.

**Uwaga:**

Nie wyjmować igły motylkowej do momentu zakończenia podawania ze wszystkich strzykawek i nie dotykać złącza Luer, które łączy się ze strzykawką.

4. Wyjąć igłę z żyły i za pomocą jałowego gazika przez kilka minut uciskać miejsce infuzji.

Nie nakładać ponownie osłonki na igłę. Umieścić igłę, strzykawkę oraz pustą fiolkę po produkcji Prothromplex Total NF i po rozpuszczalniku w pojemniku o twardych ściankach na ostre odpady medyczne, aby zapewnić ich właściwą utylizację. Nie wyrzucać tych materiałów do zwykłych pojemników na odpadki domowe.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Takeda Pharma sp. z o.o.  
ul. Prosta 68  
00-838 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 27744

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2023 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

23 sierpnia 2023 r.