



PROTHROMPLEX[®]

(fator II de coagulação, fator IX de coagulação,
fator VII de coagulação, fator X de coagulação)

Takeda Pharma Ltda.

Solução Injetável

600 UI

PROTHROMPLEX®

complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação)

APRESENTAÇÃO

PROTHROMPLEX, complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação), é um concentrado preparado a partir do plasma humano na forma de pó liofilizado acompanhado do volume apropriado da solução diluente para reconstituição.

Cada embalagem de PROTHROMPLEX é apresentada na seguinte forma:

Complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação) 600 UI:

- Frasco-ampola contendo 600 UI de complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação), pó liofilizado.
- Frasco-ampola contendo 20 mL de diluente (água para injetáveis).
- Conjunto de reconstituição e infusão.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

PROTHROMPLEX, Complexo protrombínico total	Por frasco-ampola (UI)	Após reconstituição com água para injetáveis 20 mL (UI/mL)
fator II de coagulação	450 - 850	22,5 – 42,5
fator VII de coagulação	500	25
fator IX de coagulação	600	30
fator X de coagulação	600	30

O teor total de proteína por frasco-ampola é de 300 a 750 mg. A atividade específica do produto é de pelo menos 0,6 UI/mg, em relação à atividade do fator IX.

Um frasco-ampola contém pelo menos 400 UI de proteína C co-purificada com os fatores de coagulação sanguíneo.

Excipientes: cloreto de sódio, citrato de sódio di-hidratado, heparina sódica (máximo 0,5 UI/UI de fator IX por frasco-ampola), antitrombina III (15 – 30 UI por frasco-ampola ou 0,75 – 1,5 UI/mL) e água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

PROTHROMPLEX é indicado para tratamento e profilaxia de distúrbios de coagulação do sangue causados por uma deficiência congênita ou adquirida dos fatores II, VII, IX e X dependentes de vitamina K.

Profilaxia perioperatória de hemorragias e hemorragia aguda em deficiência adquirida causada por:

- Tratamento com anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K;
- Deficiência de vitamina K (distúrbios de reabsorção, alimentação parenteral prolongada);
- Lesão do parênquima hepático (hepatite, cirrose hepática, lesão hepática tóxica grave);
- Coagulação intravascular disseminada (CID), em casos de choque grave, politrauma, transfusões maciças, após eliminação dos distúrbios de consumo de base.

Profilaxia perioperatória de hemorragias e hemorragia aguda em deficiência congênita dos fatores II, VII, IX e X, simples ou combinada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo multicêntrico em 27 hospitais da Áustria e seguindo a aprovação do comitê de ética, 280 pacientes (idade média de 58 anos [6 – 93]) foram incluídos neste estudo. Durante o período de observação, todos os pacientes que necessitavam de substituição com concentrado de complexo protrombínico foram incluídos. Não foram definidas as dosagens prescritas e as concentrações mínimas de fatores de coagulação, mas os pacientes receberam concentrado de complexo protrombínico contendo os fatores vitamina K dependentes (fatores II, VII, IX, X e os inibidores C e S) (PROTHROMPLEX, complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação)) de acordo com a necessidade clínica julgada pelo médico. Mudança nos parâmetros da coagulação, dosagem administrada e efeitos colaterais foram registrados. A dose média administrada foi 21,4 UI/kg e conduziu a um aumento médio no teste de Quick de 30 a 62%. O aumento foi clinicamente suficiente em todos os casos e substituição posterior não foi necessária. Pela primeira vez, em um número representativo de pacientes, verificou-se que a substituição de 1 UI/kg de peso de concentrado de complexo protrombínico aumentou o teste de Quick em cerca de 1%. O uso de concentrado de complexo protrombínico é seguro e não foram reportados efeitos colaterais, especialmente trombose.⁽¹⁾

Referência Bibliográfica:

⁽¹⁾ Fitzgerald R.D. et al. Efficacy of substitution therapy with PPSB concentrate in intensive care patients. *Crit. Care*, 2001, 5 (Supl. 1): 50.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

Os fatores II, IX e X são os componentes da via de coagulação intrínseca. O fator VII é um componente da via extrínseca. Eles são sintetizados no fígado de forma dependente da vitamina K. Juntos formam o complexo protrombínico.

O fator VII é o zimogênio do fator VIIa de serino protease ativa, pelo qual a via extrínseca da coagulação sanguínea é iniciada. O complexo fator tecidual/fator VIIa ativa os fatores de coagulação IX e X, formando os fatores IXa e Xa. Com a ativação adicional da cascata de coagulação, a protrombina (fator II) é ativada e transformada em trombina. Pela ação da trombina, o fibrinogênio é convertido em fibrina, resultando na formação de coágulos. A geração normal de trombina também é de vital importância para a função plaquetária como parte da hemostasia primária.

A deficiência grave isolada do fator VII leva à redução da formação de trombina e à uma tendência hemorrágica devido à deficiência na formação de fibrina e à deficiência na hemostasia primária. A deficiência isolada do fator IX é uma das hemofilias clássicas (hemofilia B). A deficiência isolada dos fatores II ou X é muito rara, mas nas formas graves causa uma tendência hemorrágica semelhante à observada na hemofilia clássica.

Deficiências adquiridas dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K ocorrem durante o tratamento com antagonistas da vitamina K. Se a deficiência se tornar grave, resulta uma tendência hemorrágica grave, caracterizada por hemorragias retroperitoneais ou cerebrais, em vez de hemorragia muscular e articular. A insuficiência hepática grave também resulta em níveis acentuadamente reduzidos dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K e em uma tendência clínica hemorrágica que, no entanto, é frequentemente complexa devido à ocorrência simultânea de coagulação intravascular de baixo grau, baixos níveis de plaquetas, deficiência de inibidores da coagulação e distúrbio de fibrinólise.

A administração de concentrados de complexo protrombínico proporciona aumento dos níveis plasmáticos dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K e pode corrigir temporariamente os problemas de coagulação em pacientes com deficiência de um ou vários desses fatores.

Se um ou mais destes fatores for deficiente, a coagulação sanguínea é prejudicada e terapia de substituição apropriada é necessária.

Propriedades farmacocinéticas

A meia-vida plasmática do fator II varia de 40 a 60 horas, do fator VII de 3 a 5 horas, fator IX de 16 a 30 horas e fator X de 30 a 60 horas.

Dados de segurança não clínicos

Os fatores do complexo protrombínico (em um concentrado) são componentes normais do plasma humano e se comportam como fatores de coagulação endógenos. Em estudos de toxicidade de dose única não foi observada toxicidade até 500 UI/kg em camundongos e 100 UI/kg em ratos. Dado que doses mais elevadas conduzem à sobrecarga de fatores de coagulação em animais com sistema hemostático normal e sobrecarga de citrato, os testes de toxicidade de doses mais elevadas têm uma importância limitada. Estudos de toxicidade após administração repetida em testes em animais são inviáveis, pois ocorre interferência no desenvolvimento de anticorpos contra proteínas heterólogas.

Dado que os fatores de coagulação humana não são considerados cancerígenos ou mutagênicos, não foram considerados necessários estudos experimentais, especialmente em espécies heterólogas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PROTHROMPLEX é contraindicado nos casos de:

- Hipersensibilidade aos fatores de coagulação ou a qualquer outro componente deste medicamento;
- Alergia conhecida à heparina ou se o paciente tem ou suspeita já ter tido uma queda no número de plaquetas sanguíneas desencadeada por heparina (trombocitopenia induzida pela heparina).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas e choque anafilático, foram relatadas com o uso de PROTHROMPLEX. Se ocorrerem reações alérgicas ou do tipo anafilática, a infusão deve ser interrompida imediatamente. Um tratamento médico adequado deve estar disponível para uso imediato em caso de reação anafilática.

Em todas as situações abaixo, o médico irá avaliar cuidadosamente os benefícios do tratamento com PROTHROMPLEX contra o potencial risco destas complicações:

- Se o paciente apresenta deficiência adquirida de fatores de coagulação dependentes de vitamina K:

Esta deficiência adquirida pode ter sido causada pelo tratamento com medicamentos que neutralizam a coagulação do sangue através da inibição da vitamina K. Neste caso, PROTHROMPLEX deve ser administrado apenas quando é necessária uma rápida correção da concentração dos fatores de coagulação do complexo protrombínico, por exemplo, em caso de hemorragia grave ou cirurgia de emergência. Em todos os outros casos, é suficiente a redução da dose dos antagonistas de vitamina K ou a administração de vitamina K.

O risco de trombose e coagulação intravascular disseminada pode ser maior no tratamento da deficiência isolada de fator VII, uma vez que os outros fatores de coagulação dependentes da vitamina K, com meias-vidas mais longas, podem se acumular em níveis consideravelmente mais elevados do que o normal.

- Se o paciente apresenta deficiência congênita de um fator de coagulação dependente da vitamina K, o médico irá administrar o concentrado de fator específico, se estiver disponível.

- Se o paciente faz uso de medicamentos para inibir a coagulação do sangue (antagonistas da vitamina K):
O paciente pode ter uma maior disposição para a coagulação, que pode ser aumentada através da infusão do concentrado de complexo protrombínico humano.

- Se o paciente com transtorno de coagulação congênita ou adquirida é tratado com concentrado de complexo protrombínico, especialmente com doses repetidas, porque existe um risco de trombose e coagulação intravascular disseminada. Eventos tromboembólicos arteriais e venosos, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar, bem como coagulação intravascular disseminada, foram relatados com o uso de PROTHROMPLEX.

- Devido ao risco potencial de complicações tromboembólicas, deve ser feito um monitoramento cuidadoso quando se administram concentrados de complexo protrombínico a:

- Recém-nascidos;
- Pacientes pré e pós-cirurgia;
- Pacientes com risco de complicações tromboembólicas ou coagulação intravascular disseminada;
- Pacientes que apresentam histórico de doença dos vasos coronários ou infarto do miocárdio;
- Pacientes com doença hepática.

Os pacientes que recebem concentrados de complexo de protrombina humana devem ser cuidadosamente observados quanto a sinais e sintomas de coagulação intravascular ou trombose.

Ao utilizar concentrado de complexo protrombínico, incluindo PROTHROMPLEX, os pacientes podem desenvolver resistência (inibidores) a um ou vários dos fatores de coagulação com a inativação subsequente dos fatores de coagulação. A presença de tais inibidores pode manifestar-se como uma resposta insuficiente para o tratamento.

PROTHROMPLEX é preparado a partir de plasma humano (componente líquido do sangue). Quando os medicamentos são produzidos a partir de sangue ou plasma humano, são tomadas algumas medidas para evitar a transmissão de infecções aos pacientes. Dentre estas medidas, incluem a seleção dos doadores de sangue e plasma, para certificar se o risco de serem portadores de infecções está excluído, e a análise para sinais de vírus/infecções de cada doação e *pools* de plasma. Os fabricantes destes produtos também incluem etapas no processamento do sangue e plasma que podem inativar ou remover o vírus. Apesar destas medidas, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, a possibilidade de transmissão de infecções não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes ou outros tipos de infecções.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus envelopados, tais como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da hepatite B e vírus da hepatite C, e para o vírus não-envelopado da hepatite A. As medidas tomadas podem ser de valor limitado contra vírus não-envelopado, como o parvovírus B19. A infecção pelo parvovírus B19 pode ser grave em mulheres grávidas (infecção do feto) e em indivíduos com o sistema imunológico deprimido ou com algum tipo de anemia (por exemplo, anemia falciforme ou anemia hemolítica).

O médico pode recomendar que o paciente considere a vacinação contra a hepatite A e B, se o paciente recebe regularmente ou repetidamente concentrados de complexo protrombínico derivados do plasma humano.

Recomenda-se que cada vez que o paciente receber uma dose de PROTHROMPLEX, sejam registrados o nome e o número do lote do produto, de forma a manter um registro dos lotes utilizados.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Não há dados suficientes do uso de PROTHROMPLEX em mulheres grávidas ou lactantes.

PROTHROMPLEX é para ser usado durante a gravidez ou o período de amamentação apenas se claramente indicado. Não há informações sobre os efeitos de PROTHROMPLEX na fertilidade.

Categoria “C” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Pacientes Geriátricos

Não há dados disponíveis sobre o uso de PROTHROMPLEX em pacientes geriátricos.

Insuficiência Hepática

Não há dados disponíveis sobre o uso de PROTHROMPLEX em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência Renal

Não há dados disponíveis sobre o uso de PROTHROMPLEX em pacientes com insuficiência renal.

Efeitos Sobre a Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas

O efeito de PROTHROMPLEX sobre a capacidade de dirigir ou utilizar máquinas não é conhecido.

Abuso e Dependência

PROTHROMPLEX não tem potencial conhecido para abuso ou dependência.

Interferência em Exames Laboratoriais

Se forem aplicadas doses elevadas de PROTHROMPLEX, deve ser levado em consideração a heparina contida na preparação durante a realização de análise de coagulação sensível à heparina.

PROTHROMPLEX contém sódio

PROTHROMPLEX contém 81,7 mg de sódio por frasco (valor calculado) ou 0,14 mg de sódio por unidade internacional, equivalente a 4,1% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS (2 g de sódio para adultos). Levar em consideração pacientes com uma dieta baixa em sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O médico deve ser informado se o paciente faz uso de medicamentos para inibir a coagulação do sangue (antagonistas da vitamina K). O paciente pode ter uma maior disposição para a coagulação, que pode ser aumentada através da infusão do concentrado de complexo protrombínico humano.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Não congelar. Manter o frasco dentro do cartucho para proteger da luz. PROTHROMPLEX, pó liofilizado e diluente, tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após reconstituição, a solução deve ser utilizada imediatamente. A solução pronta para uso não deve ser devolvida ao refrigerador.

PROTHROMPLEX é um pó ou sólido friável branco a levemente colorido.

Após a reconstituição: a solução de PROTHROMPLEX é incolor a ligeiramente amarelada e límpida a ligeiramente turva e essencialmente isenta de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Este medicamento não deve ser eliminado na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar este medicamento, quando não for mais necessário. Esta medida vai ajudar a proteger o ambiente.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Abaixo, são fornecidas apenas orientações gerais sobre dosagem, exceto para o tratamento de hemorragias (sangramentos) e profilaxia perioperatória de hemorragias durante tratamento com antagonistas da vitamina K.

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de distúrbios da coagulação.

A dosagem e a duração da terapia de substituição dependem da gravidade do distúrbio da coagulação, da localização e extensão do sangramento e da condição clínica do paciente.

A dosagem e a frequência de administração devem ser calculadas para cada paciente. Os intervalos de dosagem devem ser ajustados às diferentes meias-vidas circulantes dos vários fatores de coagulação no complexo de protrombina.

Os requisitos de dosagem individuais só podem ser identificados com base em determinações regulares dos níveis plasmáticos individuais dos fatores de coagulação de interesse ou no teste global do nível do complexo de protrombina (por exemplo, teste de Quick RNI (Relação Normatizada Internacional), tempo de protrombina) e monitoramento contínuo da condição clínica do paciente.

Em caso de intervenções cirúrgicas de grande porte, é essencial o monitoramento preciso da terapia de substituição por meio de testes de coagulação (ensaios específicos do fator de coagulação e/ou testes globais dos níveis do complexo protrombínico).

Profilaxia perioperatória de hemorragias durante o tratamento com antagonista da vitamina K

Em hemorragias graves ou antes de operações com alto risco de sangramento, os valores normais (teste de Quick de 100%, RNI 1,0) devem ser o objetivo.

A seguinte regra geral se aplica: 1 UI fator IX/kg de peso corporal aumenta o valor do teste de Quick em cerca de 1%.

Se a administração de PROTHROMPLEX for baseada na medição do RNI, a dose dependerá do RNI antes do tratamento e do RNI alvo.

A dosagem na tabela abaixo deve ser seguida de acordo com a recomendação feita na publicação Makris et al 2001.

Dosagem de PROTHROMPLEX de acordo com as medições iniciais de RNI (Relação Normatizada Internacional)⁽²⁾
--

RNI	Dose UI/kg (UIs refere ao Fator IX)
2,0 - 3,9	25
4,0 - 6,0	35
> 6,0	50

Referência Bibliográfica:

⁽²⁾ Makris M, Watson HG: The Management of Coumarin-Induced Over-Anticoagulation Br.J.Haematol. 2001; 114: 271-280.

A correção do comprometimento da hemostasia induzido pelo antagonista da vitamina K persiste por aproximadamente 6 a 8 horas. No entanto, os efeitos da vitamina K, se administrados simultaneamente, geralmente são alcançados dentro de 4 a 6 horas. Assim, o tratamento repetido com complexo de protrombina humana geralmente não é necessário quando a vitamina K for administrada.

Como essas recomendações são empíricas e a recuperação e a duração do efeito podem variar, o monitoramento do RNI durante o tratamento é obrigatório.

Deficiência Congênita dos Fatores do Complexo Protrombínico

A dosagem e duração da terapia de substituição dependem da gravidade do distúrbio da função hemostática, do local e extensão da hemorragia e da condição clínica.

A dosagem requerida calculada para tratamento é baseada em achados empíricos que 1 UI de fator IX por kg de peso aumenta a atividade do fator IX do plasma em 0,8%, 1 UI de fator VII por kg de peso aumenta a atividade do fator VII do plasma em 2,0% e 1 UI de fator II ou X por kg de peso aumenta a atividade do fator II ou do fator X do plasma em 1,5%.

A dosagem requerida é determinada usando a seguinte fórmula:

Dose inicial (p.ex. fator IX): unidades requeridas = peso (kg) x aumento desejado em F IX (%) x 1,2

A quantidade a ser administrada e a frequência da aplicação devem sempre ser orientadas individualmente para a eficácia clínica.

Deficiência de fator IX deve ser tratada somente com PROTHROMPLEX, se concentrados específicos de fator IX não estiverem disponíveis.

Pacientes que necessitam mais de 4 a 5 dias de tratamento com concentrado de complexo protrombínico devem ser monitorados cuidadosamente para sinais de trombose ou coagulação intravascular disseminada. Estes pacientes requerem tratamento específico.

A experiência no tratamento de deficiência congênita dos fatores II, VII ou X é limitada. Devido a meia-vida longa do fator II (40 – 60 horas) e X (30 – 60 horas), pacientes com deficiência congênita de fator X ou fator II requerem quantidades menores de concentrado de complexo protrombínico.

A meia-vida do fator VII (3 – 5 horas) é muito curta. Portanto, os pacientes com deficiência congênita de fator VII podem requerer quantidades maiores de concentrado de complexo protrombínico. Estes pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para sinais de trombose ou coagulação intravascular disseminada.

Em casos de intervenções cirúrgicas maiores, um monitoramento preciso da terapia de substituição através da análise da coagulação é indispensável.

Deficiência Adquirida dos Fatores do Complexo Protrombínico

A dosagem e duração da terapia de substituição dependem da gravidade do distúrbio da função hemostática, do local e extensão da hemorragia e da condição clínica. A dosagem requerida é também dependente da meia-vida *in vivo* do fator necessário e do peso do paciente.

Para assegurar controle do tratamento, a coagulação sanguínea deve ser monitorada tanto quanto possível com a ajuda de testes de coagulação.

Em casos de hemorragias graves e antes de procedimentos com alto risco de hemorragia, os pacientes devem receber concentrado de complexo protrombínico em quantidade suficiente para correção do tempo de protrombina.

Dose única máxima:

Para corrigir o RNI, não é necessário ultrapassar a dose de 50 UI/kg. Se a gravidade do sangramento exigir uma dose mais alta, o risco/benefício deve ser avaliado pelo médico.

Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto o diluente contido na embalagem.

Assim como todas as preparações de fator de coagulação, a eficácia e tolerância do medicamento podem ser prejudicadas pela mistura com outros medicamentos. É aconselhável lavar o acesso venoso comum com solução salina isotônica antes e após a administração de PROTHROMPLEX.

Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Para a reconstituição, use somente o conjunto para reconstituição incluso.

Reconstituir PROTHROMPLEX imediatamente antes da administração. Em seguida, a solução deve ser utilizada de imediato (a solução não contém conservantes). A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante três horas a 20 - 25°C.

Antes da administração, verificar visualmente a solução reconstituída para partículas em suspensão ou descolorações. Não administrar se for encontrado material particulado ou descoloração.

Reconstituição do pó liofilizado com a solução diluente

Usar técnica asséptica

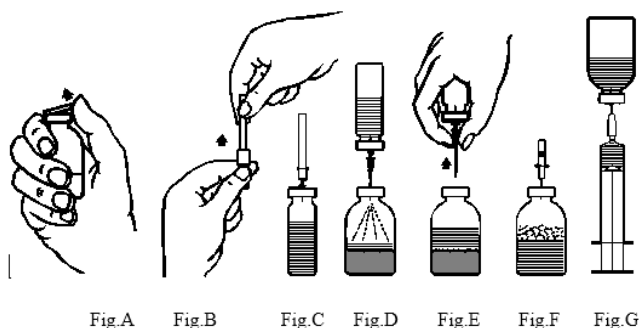
1. Aquecer o frasco fechado contendo o diluente (água para injetáveis) à temperatura ambiente ou temperatura corpórea (máximo 37°C).
2. Remover as tampas plásticas protetoras dos frascos do concentrado e do diluente (fig. A) e desinfetar as tampas de borracha de ambos os frascos.
3. Remover a cobertura protetora de uma ponta da agulha de transferência por torção, remover e inserir a agulha através da tampa de borracha do frasco de diluente (fig. B e C).
4. Remover a cobertura protetora da outra extremidade da agulha de transferência, tendo o cuidado de não tocar na extremidade exposta.
5. Inverter o frasco de diluente sobre o frasco do concentrado e inserir a extremidade livre da agulha de transferência para dentro do frasco do concentrado (fig. D). O diluente será aspirado para dentro do frasco de concentrado por vácuo.
6. Desconectar os dois frascos removendo a agulha do frasco do concentrado (fig. E). Agitar suavemente ou girar o frasco do concentrado para acelerar a dissolução.
7. Ao se completar a reconstituição do concentrado, inserir a agulha de aeração (fig. F) e qualquer espuma que tenha se formado desaparecerá. Remover a agulha de aeração.

Injeção/Infusão

Usar técnica asséptica

1. Remover a cobertura de proteção de uma ponta da agulha de filtro contida na embalagem, girando a tampa, e inserir a agulha na seringa descartável estéril. Aspirar a solução para dentro da seringa (fig. G).
2. Desconectar a agulha de filtro da seringa e, lentamente injetar a solução por via intravenosa. A velocidade de infusão recomendada não deve exceder 2 mL por minuto (60 UI/min quando o produto é reconstituído conforme recomendado).

Se administrado por infusão, usar um equipo de infusão com filtro adequado.



Após a administração, descartar todas as agulhas sem lacre, juntamente com a seringa e/ou o sistema de infusão na embalagem do produto, para evitar colocar outras pessoas em risco.

Todo o material não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Documentar cada administração de PROTHROMPLEX no histórico do paciente, utilizando a etiqueta autoadesiva inclusa.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Assim como toda terapia com derivados de plasma, existe a possibilidade do paciente desenvolver reação alérgica súbita (reação anafilática). Em casos individuais, pode-se desenvolver reação de hipersensibilidade grave, incluindo choque.

Portanto, deve-se ter atenção aos primeiros sintomas potenciais de uma reação alérgica, como:

- Eritema (vermelhidão da pele);
- Erupção cutânea (*rash*);
- Aparecimento de urticária na pele (exantema);
- Coceira em qualquer parte do corpo;
- Inchaço dos lábios e língua;

- Dificuldades respiratórias (dispneia);
- Aperto no peito;
- Mal-estar geral;
- Tonturas;
- Queda da pressão arterial.

Se forem notados um ou vários dos sintomas listados acima, interromper a infusão imediatamente. Vários sintomas requerem tratamento emergencial imediato.

Durante o tratamento com concentrado de complexo protrombínico, podem-se desenvolver coágulos de sangue (trombose) a serem levados na corrente sanguínea (embolia). Isso pode acarretar complicações como infarto do coração, um aumento do consumo de plaquetas e fatores de coagulação com a pronunciada formação de coágulos nos vasos sanguíneos (coagulação intravascular disseminada), obstrução das veias por coágulos de sangue (trombose venosa) e obstrução de um vaso sanguíneo pulmonar por um coágulo de sangue (enfarte pulmonar).

Ao utilizar concentrado de complexo protrombínico (incluindo PROTHROMPLEX), os pacientes podem desenvolver resistência (inibidores) a um ou vários dos fatores de coagulação com a inativação subsequente dos fatores de coagulação. A presença de tais inibidores pode manifestar-se como uma resposta insuficiente para o tratamento.

As reações adversas estão agrupadas de acordo com as frequências descritas abaixo:

- Reação muito comum: $\geq 1/10$
- Reação comum: $\geq 1/100$ a $< 1/10$
- Reação incomum: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
- Reação rara: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
- Reação muito rara: $< 1/10.000$
- Desconhecido: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

As seguintes reações adversas podem ocorrer comumente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) durante o uso de PROTHROMPLEX:

- Formação de coágulos de sangue em todo o corpo (coagulação intravascular disseminada), resistência (inibidores) a um ou mais dos fatores do complexo protrombínico (fatores II, VII, IX e X);
- Reação alérgica súbita e grave (choque anafilático), reação anafilática, hipersensibilidade;
- Acidente vascular cerebral, dor de cabeça;
- Ataque cardíaco (infarto agudo do miocárdio), palpitações do coração (taquicardia);
- Trombose arterial, trombose venosa, queda da pressão arterial (hipotensão), vermelhidão da pele (rubor);
- Oclusão de um vaso pulmonar através de um coágulo de sangue (embolia pulmonar), dificuldades respiratórias, falta de ar (dispneia), sibilos;
- Vômito, sensação de enjoo (náuseas);
- Urticária no corpo todo, *rash* (exantema eritematoso), coceira (prurido);
- Doença renal com sintomas como inchaço das pálpebras, face e pernas com ganho de peso, bem como perda de proteínas através da urina (síndrome nefrótica);
- Febre (pirexia).

As seguintes reações adversas foram observadas com outro concentrado de complexo protrombínico:

- Inchaço da face, língua e lábios (angioedema), sensação na pele tais como ardor, coceira ou formigamento (parestesia);
- Reação no local da perfusão;
- Letargia;
- Inquietação.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose, existe o risco do desenvolvimento de complicações tromboembólicas ou coagulação intravascular disseminada. O uso de doses elevadas de concentrado de complexo de protrombínico humano tem sido associada a casos de infarto do miocárdio, coagulação intravascular disseminada, trombose venosa e embolia pulmonar.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS - 1.0639.0294
Farm. Resp.: Alex Bernacchi
CRF-SP 33.461

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm.
Jaguariúna-SP

CNPJ 60.397.775/0001-74

SAC 0800-7710345

Fabricado por:

Takeda Manufacturing Austria AG, Viena, Áustria

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

PKT_0823_1024_VPS





PROTHROMPLEX[®]

(fator II de coagulação, fator IX de coagulação,
fator VII de coagulação, fator X de coagulação)

Takeda Pharma Ltda.

Solução Injetável

600 UI

PROTHROMPLEX®

complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação)

APRESENTAÇÃO

PROTHROMPLEX, complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação), é um concentrado preparado a partir do plasma humano na forma de pó liofilizado acompanhado do volume apropriado da solução diluente para reconstituição.

Cada embalagem de PROTHROMPLEX é apresentada na seguinte forma:

Complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação) 600 UI:

- Frasco-ampola contendo 600 UI de complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação), pó liofilizado.
- Frasco-ampola contendo 20 mL de diluente (água para injetáveis).
- Conjunto de reconstituição e infusão.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

PROTHROMPLEX, Complexo protrombínico total	Por frasco-ampola (UI)	Após reconstituição com água para injetáveis 20 mL (UI/mL)
fator II de coagulação	450 - 850	22,5 – 42,5
fator VII de coagulação	500	25
fator IX de coagulação	600	30
fator X de coagulação	600	30

O teor total de proteína por frasco-ampola é de 300 a 750 mg. A atividade específica do produto é de pelo menos 0,6 UI/mg, em relação à atividade do fator IX.

Um frasco-ampola contém pelo menos 400 UI de proteína C co-purificada com os fatores de coagulação sanguíneo.

Excipientes: cloreto de sódio, citrato de sódio di-hidratado, heparina sódica (máximo 0,5 UI/UI de fator IX por frasco-ampola), antitrombina III (15 – 30 UI por frasco-ampola ou 0,75 – 1,5 UI/mL) e água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

PROTHROMPLEX é indicado para tratamento e profilaxia de distúrbios de coagulação do sangue causados por uma deficiência congênita ou adquirida dos fatores II, VII, IX e X dependentes de vitamina K.

Profilaxia perioperatória de hemorragias e hemorragia aguda em deficiência adquirida causada por:

- Tratamento com anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K;
- Deficiência de vitamina K (distúrbios de reabsorção, alimentação parenteral prolongada);
- Lesão do parênquima hepático (hepatite, cirrose hepática, lesão hepática tóxica grave);
- Coagulação intravascular disseminada (CID), (em casos de choque grave, politrauma, transfusões maciças) após eliminação dos distúrbios de consumo de base.

Profilaxia perioperatória de hemorragias e hemorragia aguda em deficiência congênita dos fatores II, VII, IX e X, simples ou combinada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo multicêntrico em 27 hospitais da Áustria e seguindo a aprovação do comitê de ética, 280 pacientes (idade média de 58 anos [6 – 93]) foram incluídos neste estudo. Durante o período de observação, todos os pacientes que necessitavam de substituição com concentrado de complexo protrombínico foram incluídos. Não foram definidas as dosagens prescritas e as concentrações mínimas de fatores de coagulação, mas os pacientes receberam concentrado de complexo protrombínico contendo os fatores vitamina K dependentes (fatores II, VII, IX, X e os inibidores C e S) (PROTHROMPLEX, complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação)) de acordo com a necessidade clínica julgada pelo médico. Mudança nos parâmetros da coagulação, dosagem administrada e efeitos colaterais foram registrados. A dose média administrada foi 21,4 UI/kg e conduziu a um aumento médio no teste de Quick de 30 a 62%. O aumento foi clinicamente suficiente em todos os casos e substituição posterior não foi necessária. Pela primeira vez, em um número representativo de pacientes, verificou-se que a substituição de 1 UI/kg de peso de concentrado de complexo protrombínico aumentou o teste de Quick em cerca de 1%. O uso de concentrado de complexo protrombínico é seguro e não foram reportados efeitos colaterais, especialmente trombose.⁽¹⁾

Referência Bibliográfica:

⁽¹⁾ Fitzgerald R.D. et al. Efficacy of substitution therapy with PPSB concentrate in intensive care patients. *Crit. Care*, 2001, 5 (Supl. 1): 50.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

Os fatores II, IX e X são os componentes da via de coagulação intrínseca. O fator VII é um componente da via extrínseca. Eles são sintetizados no fígado de forma dependente da vitamina K. Juntos formam o complexo protrombínico.

O fator VII é o zimogênio do fator VIIa de serino protease ativa, pelo qual a via extrínseca da coagulação sanguínea é iniciada. O complexo fator tecidual/fator VIIa ativa os fatores de coagulação IX e X, formando os fatores IXa e Xa. Com a ativação adicional da cascata de coagulação, a protrombina (fator II) é ativada e transformada em trombina. Pela ação da trombina, o fibrinogênio é convertido em fibrina, resultando na formação de coágulos. A geração normal de trombina também é de vital importância para a função plaquetária como parte da hemostasia primária.

A deficiência grave isolada do fator VII leva à redução da formação de trombina e à uma tendência hemorrágica devido à deficiência na formação de fibrina e à deficiência na hemostasia primária. A deficiência isolada do fator IX é uma das hemofilias clássicas (hemofilia B). A deficiência isolada dos fatores II ou X é muito rara, mas nas formas graves causa uma tendência hemorrágica semelhante à observada na hemofilia clássica.

Deficiências adquiridas dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K ocorrem durante o tratamento com antagonistas da vitamina K. Se a deficiência se tornar grave, resulta uma tendência hemorrágica grave, caracterizada por hemorragias retroperitoneais ou cerebrais, em vez de hemorragia muscular e articular. A insuficiência hepática grave também resulta em níveis acentuadamente reduzidos dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K e em uma tendência clínica hemorrágica que, no entanto, é frequentemente complexa devido à ocorrência simultânea de coagulação intravascular de baixo grau, baixos níveis de plaquetas, deficiência de inibidores da coagulação e distúrbio de fibrinólise.

A administração de concentrados de complexo protrombínico proporciona aumento dos níveis plasmáticos dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K e pode corrigir temporariamente os problemas de coagulação em pacientes com deficiência de um ou vários desses fatores.

Se um ou mais destes fatores for deficiente, a coagulação sanguínea é prejudicada e terapia de substituição apropriada é necessária.

Propriedades farmacocinéticas

A meia-vida plasmática do fator II varia de 40 a 60 horas, do fator VII de 3 a 5 horas, fator IX de 16 a 30 horas e fator X de 30 a 60 horas.

Dados de segurança não clínicos

Os fatores do complexo protrombínico (em um concentrado) são componentes normais do plasma humano e se comportam como fatores de coagulação endógenos. Em estudos de toxicidade de dose única, não foi observada toxicidade até 500 UI/kg em camundongos e 100 UI/kg em ratos. Dado que doses mais elevadas conduzem à sobrecarga de fatores de coagulação em animais com sistema hemostático normal e sobrecarga de citrato, os testes de toxicidade de doses mais elevadas têm uma importância limitada. Estudos de toxicidade após administração repetida em testes em animais são inviáveis, pois ocorre interferência no desenvolvimento de anticorpos contra proteínas heterólogas.

Dado que os fatores de coagulação humana não são considerados cancerígenos ou mutagênicos, não foram considerados necessários estudos experimentais, especialmente em espécies heterólogas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PROTHROMPLEX é contraindicado nos casos de:

- Hipersensibilidade aos fatores de coagulação ou a qualquer outro componente deste medicamento;
- Alergia conhecida à heparina ou se o paciente tem, ou suspeita, já ter tido uma queda no número de plaquetas sanguíneas, desencadeada por heparina (trombocitopenia induzida pela heparina).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas e choque anafilático, foram relatadas com o uso de PROTHROMPLEX. Se ocorrerem reações alérgicas ou do tipo anafilática, a infusão deve ser interrompida imediatamente. Um tratamento médico adequado deve estar disponível para uso imediato em caso de reação anafilática.

Em todas as situações abaixo, o médico irá avaliar cuidadosamente os benefícios do tratamento com PROTHROMPLEX contra o potencial risco destas complicações:

- Se o paciente apresenta deficiência adquirida de fatores de coagulação dependentes de vitamina K:

Esta deficiência adquirida pode ter sido causada pelo tratamento com medicamentos que neutralizam a coagulação do sangue através da inibição da vitamina K. Neste caso, PROTHROMPLEX deve ser administrado apenas quando é necessária uma rápida correção da concentração dos fatores de coagulação do complexo protrombínico, por exemplo, em caso de hemorragia grave ou cirurgia de emergência. Em todos os outros casos, é suficiente a redução da dose dos antagonistas de vitamina K ou a administração de vitamina K.

O risco de trombose e coagulação intravascular disseminada pode ser maior no tratamento da deficiência isolada de fator VII, uma vez que os outros fatores de coagulação dependentes da vitamina K, com meias-vidas mais longas, podem se acumular em níveis consideravelmente mais elevados do que o normal.

- Se o paciente apresenta deficiência congênita de um fator de coagulação dependente da vitamina K, o médico irá administrar o concentrado de fator específico, se estiver disponível.

- Se o paciente faz uso de medicamentos para inibir a coagulação do sangue (antagonistas da vitamina K):
O paciente pode ter uma maior disposição para a coagulação, que pode ser aumentada através da infusão do concentrado de complexo protrombínico humano.

- Se o paciente com transtorno de coagulação congênita ou adquirida é tratado com concentrado de complexo protrombínico, especialmente com doses repetidas, porque existe um risco de trombose e coagulação intravascular disseminada. Eventos tromboembólicos arteriais e venosos, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar, bem como coagulação intravascular disseminada, foram relatados com o uso de PROTHROMPLEX.

- Devido ao risco potencial de ocorrência de complicações tromboembólicas, deve ser feito um monitoramento cuidadoso quando se administram concentrados de complexo protrombínico a:

- Recém-nascidos;
- Pacientes pré e pós-cirurgia;
- Pacientes com risco de complicações tromboembólicas ou coagulação intravascular disseminada;
- Pacientes que apresentam histórico de doença dos vasos coronários ou infarto do miocárdio;
- Pacientes com doença hepática.

Os pacientes que recebem concentrados de complexo de protrombina humana devem ser cuidadosamente observados quanto a sinais e sintomas de coagulação intravascular ou trombose.

Ao utilizar concentrado de complexo protrombínico, incluindo PROTHROMPLEX, os pacientes podem desenvolver resistência (inibidores) a um ou vários dos fatores de coagulação com a inativação subsequente dos fatores de coagulação. A presença de tais inibidores pode manifestar-se como uma resposta insuficiente para o tratamento.

PROTHROMPLEX é preparado a partir de plasma humano (componente líquido do sangue). Quando os medicamentos são produzidos a partir de sangue ou plasma humano, são tomadas algumas medidas para evitar a transmissão de infecções aos pacientes. Dentre estas medidas, incluem a seleção dos doadores de sangue e plasma, para certificar se o risco de serem portadores de infecções está excluído, e a análise para sinais de vírus/infecções de cada doação e *pools* de plasma. Os fabricantes destes produtos também incluem etapas no processamento do sangue e plasma que podem inativar ou remover o vírus. Apesar destas medidas, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, a possibilidade de transmissão de infecções não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes ou outros tipos de infecções.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus envelopados, tais como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da hepatite B e vírus da hepatite C, e para o vírus não-envelopado da hepatite A. As medidas tomadas podem ser de valor limitado contra vírus não-envelopado, como o parvovírus B19. A infecção pelo parvovírus B19 pode ser grave em mulheres grávidas (infecção do feto) e em indivíduos com o sistema imunológico deprimido ou com algum tipo de anemia (por exemplo, anemia falciforme ou anemia hemolítica).

O médico pode recomendar que o paciente considere a vacinação contra a hepatite A e B, se o paciente recebe regularmente ou repetidamente concentrados de complexo protrombínico derivados do plasma humano.

Recomenda-se que cada vez que o paciente receber uma dose de PROTHROMPLEX, sejam registrados o nome e o número do lote do produto, de forma a manter um registro dos lotes utilizados.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Não há dados suficientes do uso de PROTHROMPLEX em mulheres grávidas ou lactantes.

PROTHROMPLEX é para ser usado durante a gravidez ou o período de amamentação apenas se claramente indicado. Não há informações sobre os efeitos de PROTHROMPLEX na fertilidade.

Categoria “C” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Pacientes Geriátricos

Não há dados disponíveis sobre o uso de PROTHROMPLEX em pacientes geriátricos.

Insuficiência Hepática

Não há dados disponíveis sobre o uso de PROTHROMPLEX em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência Renal

Não há dados disponíveis sobre o uso de PROTHROMPLEX em pacientes com insuficiência renal.

Efeitos Sobre a Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas

O efeito de PROTHROMPLEX sobre a capacidade de dirigir ou utilizar máquinas não é conhecido.

Abuso e Dependência

PROTHROMPLEX não tem potencial conhecido para abuso ou dependência.

Interferência em Exames Laboratoriais



Se forem aplicadas doses elevadas de PROTHROMPLEX, deve ser levado em consideração a heparina contida na preparação durante a realização de análise de coagulação sensível à heparina.

PROTHROMPLEX contém sódio

PROTHROMPLEX contém 81,7 mg de sódio por frasco (valor calculado) ou 0,14 mg de sódio por unidade internacional, equivalente a 4,1% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS (2 g de sódio para adultos). Levar em consideração pacientes com uma dieta baixa em sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O médico deve ser informado se o paciente faz uso de medicamentos para inibir a coagulação do sangue (antagonistas da vitamina K). O paciente pode ter uma maior disposição para a coagulação, que pode ser aumentada através da infusão do concentrado de complexo protrombínico humano.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Não congelar. Manter o frasco dentro do cartucho para proteger da luz. PROTHROMPLEX, pó liofilizado e diluente, tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após reconstituição, a solução deve ser utilizada imediatamente. A solução pronta para uso não deve ser devolvida ao refrigerador.

PROTHROMPLEX é um pó ou sólido friável branco a levemente colorido.

Após a reconstituição: a solução de PROTHROMPLEX é incolor a ligeiramente amarelada e límpida a ligeiramente turva e essencialmente isenta de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Este medicamento não deve ser eliminado na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar este medicamento, quando não for mais necessário. Esta medida vai ajudar a proteger o ambiente.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Abaixo, são fornecidas apenas orientações gerais sobre dosagem, exceto para o tratamento de hemorragias (sangramentos) e profilaxia perioperatória de hemorragias durante tratamento com antagonistas da vitamina K.

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de distúrbios da coagulação.

A dosagem e a duração da terapia de substituição dependem da gravidade do distúrbio da coagulação, da localização e extensão do sangramento e da condição clínica do paciente.

A dosagem e a frequência de administração devem ser calculadas para cada paciente. Os intervalos de dosagem devem ser ajustados às diferentes meias-vidas circulantes dos vários fatores de coagulação no complexo de protrombina.

Os requisitos de dosagem individuais só podem ser identificados com base em determinações regulares dos níveis plasmáticos individuais dos fatores de coagulação de interesse ou no teste global do nível do complexo de protrombina (por exemplo, teste de Quick RNI (Relação Normatizada Internacional), tempo de protrombina) e monitoramento contínuo da condição clínica do paciente.

Em caso de intervenções cirúrgicas de grande porte, é essencial o monitoramento preciso da terapia de substituição por meio de testes de coagulação (ensaios específicos do fator de coagulação e/ou testes globais dos níveis do complexo protrombínico).

Profilaxia perioperatória de hemorragias durante o tratamento com antagonista da vitamina K

Em hemorragias graves ou antes de operações com alto risco de sangramento, os valores normais (teste de Quick de 100%, RNI 1,0) devem ser o objetivo.

A seguinte regra geral se aplica: 1 UI fator IX/kg de peso corporal aumenta o valor do teste de Quick em cerca de 1%.

Se a administração de PROTHROMPLEX for baseada na medição do RNI, a dose dependerá do RNI antes do tratamento e do RNI alvo.

A dosagem na tabela abaixo deve ser seguida de acordo com a recomendação feita na publicação Makris et al 2001.

Dosagem de PROTHROMPLEX de acordo com as medições iniciais de RNI (Relação Normatizada Internacional)⁽²⁾
--

RNI	Dose UI/kg (UIs refere ao Fator IX)
2,0 – 3,9	25
4,0 – 6,0	35
> 6,0	50

Referência Bibliográfica:

⁽²⁾ Makris M, Watson HG: The Management of Coumarin-Induced Over-Anticoagulation Br.J.Haematol. 2001; 114: 271-280.

A correção do comprometimento da hemostasia induzido pelo antagonista da vitamina K persiste por aproximadamente 6 a 8 horas. No entanto, os efeitos da vitamina K, se administrados simultaneamente, geralmente são alcançados dentro de 4 a 6 horas. Assim, o tratamento repetido com complexo de protrombina humana geralmente não é necessário quando a vitamina K for administrada.

Como essas recomendações são empíricas e a recuperação e a duração do efeito podem variar, o monitoramento do RNI durante o tratamento é obrigatório.

Deficiência Congênita dos Fatores do Complexo Protrombínico

A dosagem e duração da terapia de substituição dependem da gravidade do distúrbio da função hemostática, do local e extensão da hemorragia e da condição clínica.

A dosagem requerida calculada para tratamento é baseada em achados empíricos que 1 UI de fator IX por kg de peso aumenta a atividade do fator IX do plasma em 0,8%, 1 UI de fator VII por kg de peso aumenta a atividade do fator VII do plasma em 2,0% e 1 UI de fator II ou X por kg de peso aumenta a atividade do fator II ou do fator X do plasma em 1,5%.

A dosagem requerida é determinada usando a seguinte fórmula:

Dose inicial (p.ex. fator IX): unidades requeridas = peso (kg) x aumento desejado em F IX (%) x 1,2

A quantidade a ser administrada e a frequência da aplicação devem sempre ser orientadas individualmente para a eficácia clínica.

Deficiência de fator IX deve ser tratada somente com PROTHROMPLEX, se concentrados específicos de fator IX não estiverem disponíveis.

Pacientes que necessitam mais de 4 a 5 dias de tratamento com concentrado de complexo protrombínico devem ser monitorados cuidadosamente para sinais de trombose ou coagulação intravascular disseminada. Estes pacientes requerem tratamento específico.

A experiência no tratamento de deficiência congênita dos fatores II, VII ou X é limitada. Devido a meia-vida longa do fator II (40 – 60 horas) e X (30 – 60 horas), pacientes com deficiência congênita de fator X ou fator II requerem quantidades menores de concentrado de complexo protrombínico.

A meia-vida do fator VII (3 – 5 horas) é muito curta. Portanto, os pacientes com deficiência congênita de fator VII podem requerer quantidades maiores de concentrado de complexo protrombínico. Estes pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para sinais de trombose ou coagulação intravascular disseminada.

Em casos de intervenções cirúrgicas maiores, um monitoramento preciso da terapia de substituição através da análise da coagulação é indispensável.

Deficiência Adquirida dos Fatores do Complexo Protrombínico

A dosagem e duração da terapia de substituição dependem da gravidade do distúrbio da função hemostática, do local e extensão da hemorragia e da condição clínica. A dosagem requerida é também dependente da meia-vida *in vivo* do fator necessário e do peso do paciente.

Para assegurar controle do tratamento, a coagulação sanguínea deve ser monitorada tanto quanto possível com a ajuda de testes de coagulação.

Em casos de hemorragias graves e antes de procedimentos com alto risco de hemorragia, os pacientes devem receber concentrado de complexo protrombínico em quantidade suficiente para correção do tempo de protrombina.

Dose única máxima:

Para corrigir o RNI, não é necessário ultrapassar a dose de 50 UI/kg. Se a gravidade do sangramento exigir uma dose mais alta, o risco/benefício deve ser avaliado pelo médico.

Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto o diluente contido na embalagem.

Assim como todas as preparações de fator de coagulação, a eficácia e tolerância do medicamento podem ser prejudicadas pela mistura com outros medicamentos. É aconselhável lavar o acesso venoso comum com solução salina isotônica antes e após a administração de PROTHROMPLEX.

Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Para a reconstituição, use somente o conjunto para reconstituição incluso.

Reconstituir PROTHROMPLEX imediatamente antes da administração. Em seguida, a solução deve ser utilizada de imediato (a solução não contém conservantes). A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante três horas a 20 - 25°C.

Antes da administração, verificar visualmente a solução reconstituída para partículas em suspensão ou descolorações. Não administrar se for encontrado material particulado ou descoloração.

Reconstituição do pó liofilizado com a solução diluente

Usar técnica asséptica

1. Aquecer o frasco fechado contendo o diluente (água para injetáveis) à temperatura ambiente ou temperatura corpórea (máximo 37°C).
2. Remover as tampas plásticas protetoras dos frascos do concentrado e do diluente (fig. A) e desinfetar as tampas de borracha de ambos os frascos.
3. Remover a cobertura protetora de uma ponta da agulha de transferência por torção, remover e inserir a agulha através da tampa de borracha do frasco de diluente (fig. B e C).
4. Remover a cobertura protetora da outra extremidade da agulha de transferência, tendo o cuidado de não tocar na extremidade exposta.
5. Inverter o frasco de diluente sobre o frasco do concentrado e inserir a extremidade livre da agulha de transferência para dentro do frasco do concentrado (fig. D). O diluente será aspirado para dentro do frasco de concentrado por vácuo.
6. Desconectar os dois frascos removendo a agulha do frasco do concentrado (fig. E). Agitar suavemente ou girar o frasco do concentrado para acelerar a dissolução.
7. Ao se completar a reconstituição do concentrado, inserir a agulha de aeração (fig. F) e qualquer espuma que tenha se formado desaparecerá. Remover a agulha de aeração.

Injeção/Infusão

Usar técnica asséptica

1. Remover a cobertura de proteção de uma ponta da agulha de filtro contida na embalagem, girando a tampa, e inserir a agulha na seringa descartável estéril. Aspirar a solução para dentro da seringa (fig. G).
2. Desconectar a agulha de filtro da seringa e, lentamente injetar a solução por via intravenosa. A velocidade de infusão recomendada não deve exceder 2 mL por minuto (60 UI/min quando o produto é reconstituído conforme recomendado).

Se administrado por infusão, usar um equipo de infusão com filtro adequado.

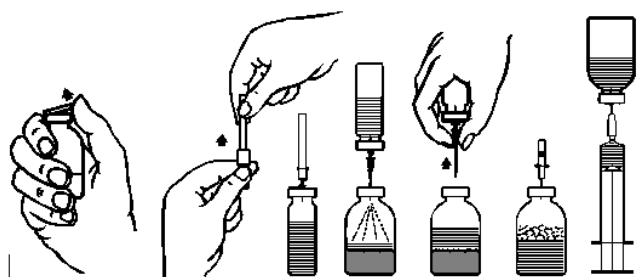


Fig.A Fig.B Fig.C Fig.D Fig.E Fig.F Fig.G

Após a administração, descartar todas as agulhas sem lacre, juntamente com a seringa e/ou o sistema de infusão na embalagem do produto, para evitar colocar outras pessoas em risco.

Todo o material não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Documentar cada administração de PROTHROMPLEX no histórico do paciente, utilizando a etiqueta autoadesiva inclusa.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Assim como toda terapia com derivados de plasma, existe a possibilidade do paciente desenvolver reação alérgica súbita (reação anafilática). Em casos individuais, pode-se desenvolver reação de hipersensibilidade grave, incluindo choque.

Portanto, deve-se ter atenção aos primeiros sintomas potenciais de uma reação alérgica, como:

- Eritema (vermelhidão da pele);
- Erupção cutânea (*rash*);
- Aparecimento de urticária na pele (exantema);
- Coceira em qualquer parte do corpo;
- Inchaço dos lábios e língua;

- Dificuldades respiratórias (dispneia);
- Aperto no peito;
- Mal-estar geral;
- Tonturas;
- Queda da pressão arterial.

Se forem notados um ou vários dos sintomas listados acima, interromper a infusão imediatamente. Vários sintomas requerem tratamento emergencial imediato.

Durante o tratamento com concentrado de complexo protrombínico, podem-se desenvolver coágulos de sangue (trombose) a serem levados na corrente sanguínea (embolia). Isso pode acarretar complicações como infarto do coração, um aumento do consumo de plaquetas e fatores de coagulação com a pronunciada formação de coágulos nos vasos sanguíneos (coagulação intravascular disseminada), obstrução das veias por coágulos de sangue (trombose venosa) e obstrução de um vaso sanguíneo pulmonar por um coágulo de sangue (enfarte pulmonar).

Ao utilizar concentrado de complexo protrombínico (incluindo PROTHROMPLEX), os pacientes podem desenvolver resistência (inibidores) a um ou vários dos fatores de coagulação com a inativação subsequente dos fatores de coagulação. A presença de tais inibidores pode manifestar-se como uma resposta insuficiente para o tratamento.

As reações adversas estão agrupadas de acordo com as frequências descritas abaixo:

- Reação muito comum: > 1/10
- Reação comum: $\geq 1/100$ a < 1/10
- Reação incomum: $\geq 1/1.000$ a < 1/100
- Reação rara: $\geq 1/10.000$ a < 1/1.000
- Reação muito rara: < 1/10.000
- Desconhecido: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

As seguintes reações adversas podem ocorrer comumente ($\geq 1/100$ a < 1/10) durante o uso de PROTHROMPLEX:

- Formação de coágulos de sangue em todo o corpo (coagulação intravascular disseminada), resistência (inibidores) a um ou mais dos fatores do complexo protrombínico (fatores II, VII, IX e X);
- Reação alérgica súbita e grave (choque anafilático), reação anafilática, hipersensibilidade;
- Acidente vascular cerebral, dor de cabeça;
- Ataque cardíaco (infarto agudo do miocárdio), palpitações do coração (taquicardia);
- Trombose arterial, trombose venosa, queda da pressão arterial (hipotensão), vermelhidão da pele (rubor);
- Oclusão de um vaso pulmonar através de um coágulo de sangue (embolia pulmonar), dificuldades respiratórias, falta de ar (dispneia), sibilos;
- Vômito, sensação de enjoo (náuseas);
- Urticária no corpo todo, *rash* (exantema eritematoso), coceira (prurido);
- Doença renal com sintomas como inchaço das pálpebras, face e pernas com ganho de peso, bem como perda de proteínas através da urina (síndrome nefrótica);
- Febre (pirexia).

As seguintes reações adversas foram observadas com outro concentrado de complexo protrombínico:

- Inchaço da face, língua e lábios (angioedema), sensação na pele tais como ardor, coceira ou formigamento (parestesia);
- Reação no local da perfusão;
- Letargia;
- Inquietação.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose, existe o risco do desenvolvimento de complicações tromboembólicas ou coagulação intravascular disseminada. O uso de doses elevadas de concentrado de complexo de protrombínico humano tem sido associada a casos de infarto do miocárdio, coagulação intravascular disseminada, trombose venosa e embolia pulmonar.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS - 1.0639.0294
Farm. Resp.: Alex Bernacchi
CRF-SP 33.461

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm.
Jaguariúna-SP



CNPJ 60.397.775/0001-74

SAC 0800-7710345

Fabricado por:

Takeda Manufacturing Austria AG, Viena, Áustria

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

PKT_0823_1024_VPS_MS



Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
xx/xx/xxxx	xxxxxxx/xx-x	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	1. Indicações	VPS	Prothromplex 600 UI
28/08/2024	1185955/24-1	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Composição 3. Características farmacológicas	VPS	Prothromplex 600 UI
19/07/2024	0988935/24-4	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Composição 1. Indicações 4. Características farmacológicas 5. Contraindicações 6. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose	VPS	Prothromplex 600 UI
28/03/2024	0389047/24-4	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/12/2022	5027238/22-1	11948 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 58. Alteração na especificação ou no procedimento analítico usado para liberação do produto terminado - Moderada	07/08/2023	Composição	VPS	Prothromplex 600 UI

25/10/2023	1164122/23-1	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/09/2022	4757928/22-5	11973 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança	25/09/2023	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Prothromplex 600 UI
01/09/2022	4640530/22-6	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/03/2022	1117527/22-1	70207 - MEDICAMENTOS - Alteração de Razão Social em Certificado Vigente de Sítio Produto Certificado em Outros Países ou MERCOSUL	28/03/2022	Dizeres Legais	VPS	Prothromplex 600 UI
11/02/2022	0515894/22-2	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	N/A	VPS	Prothromplex 600 UI
26/01/2021	0340116/21-2	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/08/2020	2615373/20-4	11201 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	28/09/2020	Dizeres Legais Cuidados de Conservação Reações Adversas	VPS	Prothromplex 600 UI
03/12/2020	4275946/20-3	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	5. Advertências e precauções Dizeres Legais	VPS	Prothromplex 600 UI
27/06/2018	0513927/18-9	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/12/2018	2329822/17-7	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	26/02/2018	Dizeres Legais	VPS	Prothromplex 600 UI

17/04/2017	0637036/17-5	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/01/2017	0179597/17-1	10303-PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	03/04/2017	Dizeres legais	VPS	Prothromplex 600 UI
06/02/2015	0110474/15-8	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais - Correção de ortografia	VPS	Prothromplex-T, 600 UI
27/11/2014	1065393/14-7	10456 -PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VPS	Prothromplex-T, 600 UI
31/03/2014	0239316/14-6	10463 -PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Advertências e Precauções Reações adversas	VPS	Prothromplex-T, 600 UI