

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **Prothromplex Total NF, 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zespół protrombiny ludzkiej**

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest Prothromplex Total NF i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Prothromplex Total NF
3. Jak stosować lek Prothromplex Total NF
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Prothromplex Total NF
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest Prothromplex Total NF i w jakim celu się go stosuje**

Prothromplex Total NF jest lekiem wytwarzanym z ludzkiego osocza (płynnej części krwi). Zawiera II, VII, IX i X czynnik krzepnięcia krwi (czynniki krzepnięcia zespołu protrombiny), jak również białko C.

Te czynniki krzepnięcia są zależne od witaminy K i podobnie jak witamina K, odgrywają istotną rolę w krzepnięciu krwi. W przypadku niedoboru jednego z tych czynników, krew nie krzepnie tak szybko jak zwykle, co prowadzi do zwiększonej skłonności do krwawień.

Prothromplex Total NF stosuje się w:

- w leczeniu krwawień,
- w zapobieganiu krwawieniom bezpośrednio przed i po operacji,
- w stanach nabytego niedoboru i wrodzonego niedoboru czynników krzepnięcia.

*Nabyty niedobór:*

U pacjenta może rozwinąć się niedobór czynników zależnych od witaminy K (nabyty niedobór), na przykład w następstwie terapii lekami, które zmniejszają działanie witaminy K (tzw. antagoniści witaminy K) lub przedawkowania takich leków.

*Wrodzony niedobór:*

Jeśli pacjent urodził się z niedoborem (wrodzony niedobór), lek ten może być mu podawany bezpośrednio przed lub po operacji, jeśli nie jest dostępny koncentrat odpowiedniego pojedynczego czynnika.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Prothromplex Total NF**

**Kiedy nie stosować leku Prothromplex Total NF:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na czynniki krzepnięcia lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje lub podejrzewa się, że może występować zmniejszenie liczby płytek krwi (komórek ważnych dla krzepnięcia krwi) związane z podaniem heparyny (małopłytkowość indukowana heparyną).

## Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Prothromplex Total NF należy omówić to z lekarzem:

- ponieważ istnieje rzadka możliwość, że u pacjenta rozwinie się ciężka nagła reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna) na Prothromplex Total NF, gdyż takiego typu reakcje alergiczne były zgłaszane podczas stosowania Prothromplex Total NF. Szczegółowe informacje odnośnie wczesnych objawów takiej reakcji alergicznej można znaleźć w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane”.
- jeśli u pacjenta występuje nabyty niedobór czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K. Ten nabyty niedobór może być wywołany terapią lekami, które zmniejszają krzepnięcie krwi poprzez hamowanie witaminy K. W takim przypadku, Prothromplex Total NF należy stosować jedynie w razie nagłej konieczności uzupełnienia stężeń czynników krzepnięcia zespołu protrombiny, na przykład podczas silnego krwawienia lub w zabiegach chirurgicznych w nagłych wypadkach. W innych przypadkach, zmniejszenie dawki antagonistów witaminy K lub podanie witaminy K jest zazwyczaj wystarczające.
- jeśli pacjent przyjmuje leki hamujące krzepnięcie krwi (leki zwane antagonistami witaminy K). Pacjent może wykazywać zwiększoną skłonność do powstawania zakrzepów krwi, która może zostać nasilona poprzez wlew koncentratu ludzkich czynników zespołu protrombiny.
- jeśli u pacjenta występuje wrodzony niedobór czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K. Lekarz poda pacjentowi koncentrat specyficznego czynnika krzepnięcia, jeżeli jest dostępny.
- jeśli pacjent jest leczony koncentratami czynników zespołu protrombiny, zwłaszcza w przypadku wielokrotnego podawania, ponieważ mogą powstawać zakrzepy krwi wymywane do krwiobiegu (zatorowość).
- z uwagi na ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi u pacjentów należących do jednej z poniższych grup:
  - o pacjenci z chorobą naczyń wieńcowych lub z zawałem serca,
  - o pacjenci z chorobą wątroby,
  - o pacjenci przed lub po przebytych niedawno zabiegach chirurgicznych,
  - o noworodki,
  - o pacjenci z ryzykiem wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych lub rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC).

W każdym z wymienionych przypadków lekarz uważnie oceni korzyści stosowania leku Prothromplex Total NF i potencjalne ryzyko powyższych powikłań.

### Identyfikowalność

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu dawki leku Prothromplex Total NF odnotować nazwę i numer serii produktu w celu zachowania informacji o zastosowanych seriach leku.

### Bezpieczeństwo przeciwwirusowe

Kiedy leki są wytwarzane z ludzkiej krwi lub osocza, to podejmowane są określone środki zapobiegania przenoszeniu zakażeń na pacjentów. Do tych środków zalicza się:

- dokładną selekcję dawców krwi i osocza, aby upewnić się, że wykluczone zostały osoby należące do grupy ryzyka nosicielstwa infekcji,
- sprawdzanie pojedynczych próbek oddanej krwi i puli zebranego osocza pod kątem wirusów/infekcji,
- włączanie do procesu przetwarzania krwi i osocza procedur, które inaktywują lub usuwają wirusy.

Pomimo takich środków, kiedy podawane są leki wytwarzane z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia zakażenia. Dotyczy to również nieznanymi lub nowo odkrytymi wirusów i innych rodzajów zakażeń.

Podejmowane środki uznawane są za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B i wirus zapalenia wątroby typu C, oraz bezotoczkowego wirusa zapalenia wątroby typu A.

Podejmowane środki mogą mieć ograniczoną wartość wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak parwovirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może być groźne

- u kobiet w ciąży (zakażenie nienarodzonego dziecka) oraz
- u osób z osłabionym układem odpornościowym lub u osób z niektórymi typami niedokrwistości (np. sferocytoza wrodzona lub anemia hemolityczna).

U pacjentów przyjmujących regularnie lub wielokrotnie koncentraty zespołu protrombiny otrzymywane z ludzkiego osocza, lekarz może zalecić rozważenie przeprowadzenia szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B.

### **Dzieci i młodzież**

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku Prothromplex Total NF u pacjentów w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone w badaniach klinicznych.

### **Prothromplex Total NF a inne leki**

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich lekach obecnie lub ostatnio przyjmowanych/stosowanych lub o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeżeli pacjent przyjmuje leki hamujące krzepnięcie krwi (antagoniści witaminy K). W takim przypadku może wystąpić zwiększona skłonność do powstawania zakrzepów krwi, która może zostać nasilona poprzez podanie koncentratu ludzkich czynników zespołu protrombiny.

### Wpływ na wyniki testów biologicznych

Podczas wykonywania testów krzepnięcia, które są wrażliwe na heparynę, u pacjentów otrzymujących wysokie dawki zespołu protrombiny ludzkiej należy wziąć pod uwagę zawartość heparyny jako składnik podawanego produktu.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prothromplex Total NF należy stosować w trakcie ciąży i w okresie karmienia piersią wyłącznie, gdy jest to wyraźnie wskazane.

Brak jest informacji odnośnie wpływu leku Prothromplex Total NF na płodność.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Prothromplex Total NF zawiera sód i heparynę**

Lek zawiera 68 mg sodu na fiolkę lub 0,14 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) na 1 jednostkę międzynarodową (j.m.). Odpowiada to 3,4% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Heparyna może powodować reakcje alergiczne i zmniejszenie liczby krwinek, co może wpływać na układ krzepnięcia. Pacjenci z reakcjami alergicznymi w wywiadzie, spowodowanymi przez heparynę, powinni unikać stosowania leków zawierających heparynę.

### **3. Jak stosować lek Prothromplex Total NF**

Terapia powinna być zapoczątkowana, stosowana i monitorowana przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń krzepnięcia.

Wymagana ilość leku Prothromplex Total NF oraz czas leczenia zależą od różnych czynników, takich jak masa ciała, stopień ciężkości schorzenia, umiejscowienie i rozległość krwawienia lub konieczność zapobiegania krwotokom podczas operacji chirurgicznych.

Lekarz ustali dawkowanie właściwe dla pacjenta i będzie regularnie monitorował krzepnięcie krwi oraz stan kliniczny pacjenta (patrz punkt „Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego”).

#### **Sposób podawania**

Podanie dożylnie.

Podawanie leku Prothromplex Total NF odbywa się pod nadzorem lekarza.

Po przygotowaniu roztworu za pomocą dołączonej jałowej wody do wstrzykiwań, Prothromplex Total NF podawany jest powoli do żyły (dożylnie). Szybkość podawania zależy od samopoczucia pacjenta i nie powinna przekraczać 2 ml na minutę (60 j.m./min).

#### **Dzieci i młodzież**

Nie ma wystarczających danych, aby zalecać podawanie leku Prothromplex Total NF u pacjentów poniżej 18 lat.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Prothromplex Total NF**

W przypadku przedawkowania, istnieje ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych lub zaburzeń krzepnięcia spowodowanych nadmiernym zużyciem czynników krzepnięcia (koagulopatia ze zużycia).

Podczas stosowania dużych dawek koncentratów ludzkiego zespołu protrombiny obserwowano przypadki zawału mięśnia sercowego, zwiększone zużycie płytek krwi i czynników krzepnięcia krwi z nasilonym tworzeniem zakrzepów w naczyniach krwionośnych (DIC, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, koagulopatia ze zużycia), zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego pacjenta one wystąpią.

Tak jak w przypadku wszystkich terapii lekami otrzymywanymi z osocza, istnieje możliwość wystąpienia nagłej reakcji alergicznej (reakcji anafilaktycznej). W indywidualnych przypadkach może to prowadzić do ciężkiej reakcji nadwrażliwości, w tym wstrząsu.

Dlatego należy zwracać uwagę na potencjalne wczesne oznaki reakcji alergicznej, takie jak:

- rumień (zaczerwienienie skóry)
- wysypka skórna
- pojawienie się na skórze pokrzywki
- swędzenie w dowolnym miejscu ciała
- obrzęk warg i języka
- trudności w oddychaniu/duszność
- ucisk w klatce piersiowej
- ogólna niedyspozycja
- zawroty głowy
- spadek ciśnienia krwi

W przypadku zauważenia jednego lub kilku z wymienionych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza. Lekarz zdecyduje o natychmiastowym przerwaniu infuzji. Ciężkie objawy wymagają natychmiastowego leczenia ratunkowego.

W przypadku stosowania koncentratów czynników zespołu protrombiny (w tym Prothromplex Total NF), u pacjentów może wytworzyć się oporność (inhibitory) na jeden lub więcej czynników krzepnięcia wiążąca się z inaktywacją czynników krzepnięcia krwi. Pojawienie się takich inhibitorów może przejawiać się niedostateczną odpowiedzią na leczenie.

W trakcie leczenia koncentratami czynników zespołu protrombiny mogą powstawać zakrzepy krwi wymywane do krwiobiegu (zatorowość). Może to prowadzić do powikłań takich jak zawał serca, zwiększone zużycie płytek krwi i czynników krzepnięcia z nasilonym tworzeniem zakrzepów w naczyniach krwionośnych (koagulopatia ze zużycia), zablokowanie żył przez zakrzepy krwi (zakrzepica żylna) i zablokowanie naczynia płucnego przez zakrzep krwi (zawał płuca).

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10 stosujących lek Prothromplex Total NF:

- tworzenie zakrzepów krwi w całym organizmie (rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe), oporność (inhibitory) na jeden lub więcej czynników zespołu protrombiny (czynniki II, VII, IX, X)
- nagła ciężka reakcja alergiczna (wstrząs anafilaktyczny), reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość
- udar mózgu, ból głowy
- atak serca (ostry zawał mięśnia sercowego), palpacje serca (częstoskurcz)
- zakrzepica tętnicza, zakrzepica żylna, spadek ciśnienia krwi (niedociśnienie), zaczerwienienie skóry (nagłe uderzenia gorąca)
- zamknięcie naczynia płucnego przez zakrzep krwi (zator tętnicy płucnej), trudności w oddychaniu, brak tchu (duszność), świszczący oddech
- wymioty, nudności (uczucie mdłości)
- pokrzywka na całym ciele, wysypka skórna (wysypka rumieniowata), swędzenie (świąd)
- pewne zaburzenie czynności nerek z objawami takimi jak obrzęk powiek, twarzy i dolnej części nóg, z przyrostem masy ciała oraz utratą białka z moczem (zespół nerczycowy)
- gorączka

Następujące działania niepożądane były obserwowane podczas stosowania innych koncentratów czynników zespołu protrombiny:

- obrzęk twarzy, języka i warg (obrzęk naczynioruchowy), wrażenia skórne takie jak pieczenie, kłucie, swędzenie, mrowienie (zaburzenia czucia)
- reakcja w miejscu wlewu
- ospałość
- niepokój

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do

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.  
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Prothromplex Total NF

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i opakowaniu zewnętrznym po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

W trakcie podanego okresu ważności lek ten można jednorazowo przechowywać przez okres do sześciu miesięcy w temperaturze pokojowej (do 25°C). Rozpoczęcie i koniec przechowywania w temperaturze pokojowej należy odnotować na opakowaniu. Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej leku Prothromplex Total NF nie wolno ponownie umieszczać w lodówce (2°C do 8°C), lecz należy go zużyć w ciągu tych sześciu miesięcy lub wyrzucić.

Gotowy roztwór należy użyć niezwłocznie po sporządzeniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera Prothromplex Total NF

#### Proszek:

Substancją czynną leku jest ludzki zespół protrombiny składający się z ludzkich czynników krzepnięcia II, VII, IX i X oraz białka C.

|                                | Zawartość w fiolce<br>(j.m.) | Po rekonstytucji w 17 ml<br>jałowej wody do wstrzykiwań<br>(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                                                                   |

Jedna fiolka zawiera co najmniej 333 j.m. białka C, współoczyszczanego z czynnikami krzepnięcia.

Pozostałe składniki to: sodu chlorek, sodu cytrynian, heparyna sodowa (0,2 – 0,5 j.m./j.m. czynnika IX), antytrombina III 12,5 – 25 j.m./fiolkę (0,75 – 1,5 j.m./ml).

### Rozpuszczalnik:

Jałowa woda do wstrzykiwań

### **Jak wygląda lek Prothromplex Total NF i co zawiera opakowanie**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Prothromplex Total NF jest białą do lekko żółtej liofilizowaną, kruchą lub zestaloną suchą substancją.

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.

Proszek i rozpuszczalnik dostarczane są w jednodawkowych fiolkach ze szkła (odpowiednio klasa II i klasa I). Fiolki zamknięte są korkami z gumy butylowej.

### Zawartość opakowania

- 1 fiołka z proszkiem Prothromplex Total NF 500 j.m. do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
- 1 fiołka z 17 ml jałowej wody do wstrzykiwań
- 1 system do rekonstytucji Mix2Vial

### Wielkość opakowania

1 x 500 j.m.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

#### **Podmiot odpowiedzialny**

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

#### **Wytwórca**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Wiedeń  
Austria

**Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego oraz w Zjednoczonym Królestwie (Irlandii Północnej) pod następującymi nazwami:**

|                                                                                                    |                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Austria                                                                                            | Prothromplex TOTAL 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung |
| Estonia, Grecja, Irlandia, Łotwa, Malta, Rumunia, Węgry, Zjednoczone Królestwo (Irlandia Północna) | Prothromplex Total                                                                          |
| Bułgaria, Czechy, Polska:                                                                          | Prothromplex Total NF                                                                       |
| Belgia, Dania, Holandia, Litwa, Luksemburg, Norwegia, Portugalia                                   | Prothromplex                                                                                |
| Niemcy, Słowacja                                                                                   | Prothromplex NF                                                                             |
| Słowenia, Włochy                                                                                   | Proplex                                                                                     |
| Hiszpania                                                                                          | Prothromplex Total 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable                       |

## Data ostatniej aktualizacji ulotki:

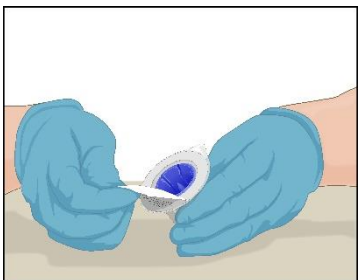
Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

### Instrukcja przygotowania i podawania leku

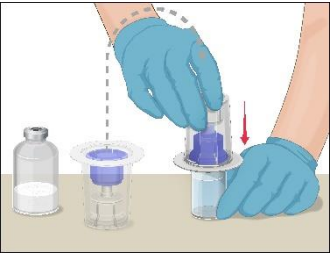
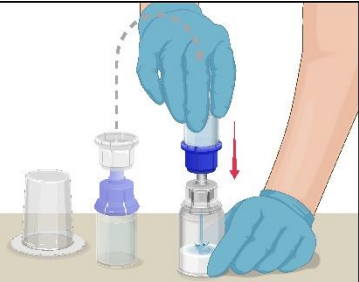
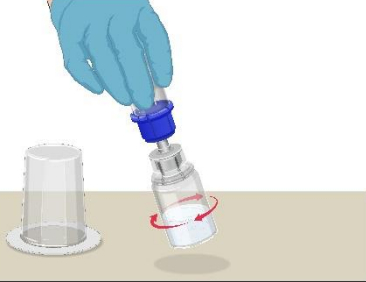
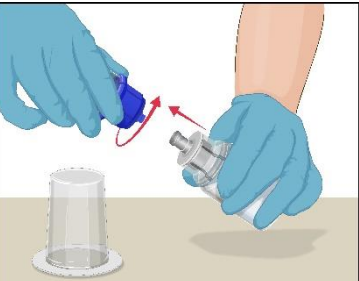
#### Ogólne instrukcje

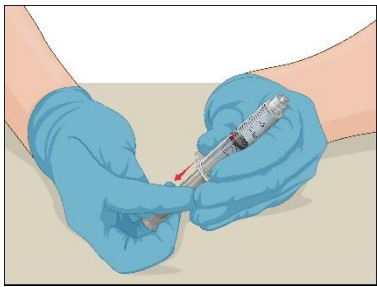
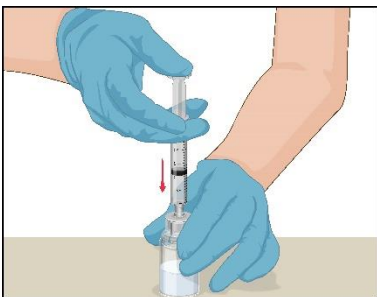
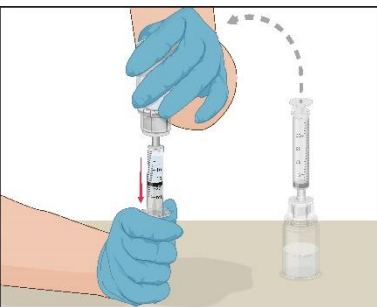
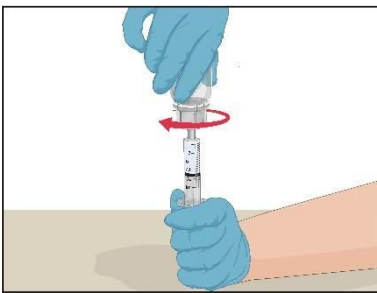
- Do rekonstrukcji produktu należy użyć wyłącznie załączonego zestawu.
- Przed przygotowaniem sprawdzić termin ważności i upewnić się, że produkt Prothromplex Total NF w postaci proszku oraz woda do wstrzykiwań (rozpuszczalnik) mają temperaturę pokojową. Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego 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:

|   | Kroki                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ilustracja                                                                            |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | <ul style="list-style-type: none"><li>• Usunąć ochronne wieczka zarówno z fiolki z proszkiem jaki 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 system Mix2Vial, odklejając pokrywkę w całości tak, aby nie dotknąć wewnętrznej strony opakowania.</li><li>• Nie wyjmować systemu Mix2Vial z opakowania.</li></ul>                                                                                  |  |



|   | Kroki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ilustracja                                                                            |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 4 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Obrócić opakowanie zawierające system Mix2Vial dołem do góry i nałożyć je od góry na fiolkę z rozpuszczalnikiem.</li> <li>Zdecydowanym ruchem wcisnąć niebieski plastikowy kołec wyrobu w środek korka fiolki z rozpuszczalnikiem, naciskając prosto w dół. Uchwycić 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 z produktem Prothromplex Total NF.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
| 5 | <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 nogami i nałożyć ją od góry na fiolkę zawierającą produkt Prothromplex Total NF.</li> <li>Wprowadzić w całości przezroczysty plastikowy kołec 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 fiolce 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>                                                                                                       |  |

|    | Kroki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ilustracja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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>                                                                                                                                                                |  An illustration showing a person's hands wearing blue gloves. The left hand holds a small glass vial, and the right hand holds a syringe. The syringe's needle is inserted into the vial's stopper, and the plunger is being pulled back to draw air into the syringe. |
| 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>                                                                                                                                                 |  An illustration showing the syringe being attached to a clear plastic connector that is already inserted into the vial's stopper. The syringe is being rotated clockwise, as indicated by a red curved arrow.                                                          |
| 10 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przytrzymując fiolkę jedną ręką, drugą ręką wepchnąć całe powietrze ze strzykawki do fiolki.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  An illustration showing the syringe being pushed into the vial. The plunger is being moved forward, as indicated by a red arrow, to push the air from the syringe into the vial.                                                                                      |
| 11 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Odwrócić strzykawkę połączoną z fiolką zawierającą produkt Prothromplex Total NF tak, by fiolka 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 fiolki do strzykawki (i odwrotnie), ponieważ może to mieć niekorzystny wpływ na lek.</li> </ul> |  An illustration showing the vial being held upright. The syringe is attached to the bottom. The plunger is being pulled back, as indicated by a red arrow, to draw the liquid from the vial into the syringe. A dashed arrow indicates the rotation of the syringe.  |
| 12 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tuż przed wykonaniem infuzji odłączyć strzykawkę od fiolki, 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>                                                                                |  An illustration showing the syringe being rotated counter-clockwise, as indicated by a red curved arrow, to detach it from the vial.                                                                                                                                 |

## 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 strzykawk 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.

---

## **Dawkowanie i sposób podawania**

### **Dawkowanie**

Z wyjątkiem leczenia krwawienia oraz profilaktyki krwawień okołoperacyjnych podczas leczenia antagonistami witaminy K, poniżej podano jedynie ogólne zalecenia dotyczące dawkowania.

Leczenie powinno być rozpoczęte 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.

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 zależeć od wartości INR przed rozpoczęciem leczenia i od pożądanego INR.

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

| <b>Dawkowanie produktu Prothromplex Total NF zgodnie z wyjściowym pomiarem INR</b> |                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>INR</b>                                                                         | <b>Dawka<br/>[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 osiągnęte jest zwykle w czasie 4 – 6 godzin. Tak więc, powtórne podanie zespółu 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).

<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.

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 1 jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika X na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika X w osoczu o około 0,017 j.m./ml. Wymagana dawka jest ustalana za pomocą następującego wzoru:

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

gdzie 60 (ml/kg) jest odwrotnością szacowanej wartości odzysku.

Jeśli znana jest indywidualna wartość odzysku, to należy użyć jej do obliczeń.

#### Maksymalna pojedyncza dawka:

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

#### Dzieci i młodzież

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

#### Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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.

#### **Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi poza załączonym rozpuszczalnikiem.

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.

#### **Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania i przygotowania leku do stosowania**

Należy stosować wyłącznie załączony zestaw do rekonstrukcji leku.

Prothromplex Total NF należy poddawać rekonstrukcji bezpośrednio przed podaniem. Następnie roztwór należy niezwłocznie zużyć (roztwór nie zawiera środków konserwujących).

Roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący. Przed podaniem należy zawsze sprawdzić wzrokowo, czy roztwór nie zawiera nierozpuszczalnych cząstek i czy nie zmienił zabarwienia. Jeśli roztwór jest mętny lub zawiera osad, należy go wyrzucić.

#### **Nazwa i numer serii produktu leczniczego**

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