

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

#### **Prothromplex Total NF 500 IU**

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivo je ľudský protrombínový komplex

Prothromplex Total NF 500 IU je prášok na prípravu roztoku na intravenózne podanie. Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne množstvo nasledujúcich IU (z angl. slova International Unit, medzinárodná jednotka) ľudských koagulačných faktorov.

	IU* v injekčnej liekovke	po rekonštitúcii v 17 ml sterilizovanej vody na injekciu IU/ml
Ľudský koagulačný faktor II	375-708	22,5 – 42,5
Ľudský koagulačný faktor VII	417	25
Ľudský koagulačný faktor IX	500	30
Ľudský koagulačný faktor X	500	30

Celkový obsah proteínov v injekčnej liekovke je 250-625 mg. Špecifická aktivita lieku je minimálne 0,6 IU/mg podľa aktivity faktora IX.

Jedna injekčná liekovka obsahuje minimálne 333 IU proteínu C, ktorý bol čistený spolu s krvnými koagulačnými faktormi.

Aktivita (IU) faktora IX bola stanovená jednostupňovou koagulačnou metódou popísanou v Európskom liekopise (PhEur.), kalibrovanou oproti medzinárodnému štandardu WHO pre koncentráty faktora IX.

Aktivita (IU) faktora II, faktora VII a faktora X boli stanovené chromogénnym testom popísaným v Európskom liekopise (PhEur.) kalibrovaným oproti medzinárodnému štandardu WHO pre koncentráty faktora II, VII a X.

Aktivita (IU) proteínu C bola stanovená chromogénnym testom popísaným v Európskom liekopise (PhEur.) kalibrovaným oproti medzinárodnému štandardu WHO pre koncentrát proteínu C.

Pomocné látky so známym účinkom:

Prothromplex Total NF 500 IU obsahuje 68 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke. Okrem toho každá liekovka obsahuje sodnú soľ heparínu (max. 0,5 IU/IU faktora IX).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: Biely až svetložltý, lyofilizovaná prášková alebo kompaktná vysušená látka.

Rozpúšťadlo: sterilizovaná voda na injekciu.

Po rekonštitúcii je pH výsledného roztoku 6,5 – 7,5 a osmolarita neklesá pod 240 mOsm/kg. Roztok je číry alebo mierne opaleskujúci.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba krvácania a perioperačná profylaxia krvácania pri získanom deficite koagulačných faktorov protrombínového komplexu, ako je nedostatok spôsobený liečbou antagonistami vitamínu K, alebo v prípade predávkovania antagonistami vitamínu K, kedy sa vyžaduje rýchla korekcia tohto nedostatku.
- Liečba a perioperačná profylaxia krvácania pri vrozenom deficite vitamín K dependentných koagulačných faktorov, ak koncentrát obsahujúci purifikovaný špecifický koagulačný faktor nie je dostupný.

Prothromplex Total NF 500 IU je indikovaný u dospelých. V súčasnosti nie sú dostupné dostatočné údaje pre použitie Prothromplex Total NF 500 IU u pediatrických pacientov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Okrem liečby krvácania a profylaxie perioperatívneho krvácania počas liečby antagonistami vitamínu K je nižšie uvedená dávkovacia schéma je len všeobecná.

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou koagulačných porúch.

Dávkovanie a dĺžka substitučnej terapie závisia od závažnosti koagulačného ochorenia, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

Dávka a frekvencia dávok sa má vyrátať podľa individuálnych potrieb pacienta. Intervaly medzi dávkami sa musia upraviť podľa rôznych polčasov cirkulácie jednotlivých koagulačných faktorov v protrombínovom komplexe (pozri časť 5.2).

Individuálne požiadavky na dávkovanie sa môžu zistiť iba na základe pravidelných stanovení plazmatických hladín jednotlivých koagulačných faktorov, ktoré nás zaujímajú, alebo globálnymi testami na určenie hladín protrombínového komplexu (napr. Quickov test, INR, protrombínový čas) a kontinuálnym sledovaním klinického stavu pacienta.

V prípade rozsiahlych chirurgických zákrokov je nevyhnutné precízne monitorovanie substitučnej terapie koagulačnými metódami (stanovenie špecifických koagulačných faktorov a/alebo skupinové testy na hladiny protrombínového komplexu).

### **Krvácanie a perioperačná profylaxia krvácania počas liečby antagonistami vitamínu K:**

Pri závažných krvácaniach alebo pred operáciami s vysokým rizikom krvácania je cieľom dosiahnuť normálne hodnoty (hodnota Quickovho času 100 %, INR 1,0).

Na výpočet dávky sa používa nasledovné pravidlo:

1 IU faktora IX/kg telesnej hmotnosti zvyšuje hodnotu Quickovho času približne o 1 %.

Ak je dávkovanie Prothromplex Total NF 500 IU na základe merania INR, dávka bude závisieť od INR pred liečbou a cieľným INR.

Dávkovanie v nižšie uvedenej tabuľke sa má dodržiavať (podľa odporúčaní uvedených v publikácii Makris et al. 2001)<sup>1</sup>

<b>Dávkovanie PROTHROMPLEX Total NF 500 IU podľa prvých meraní INR</b>	
<b>INR</b>	<b>Dávka IU/kg (IU sa vzťahuje na faktor IX)</b>
2,0 – 3,9	25
4,0 – 6,0	35
>6,0	50

Úprava antagonistami vitamínu K vyvolanej hemostázy trvá približne 6-8 hodín. Avšak účinky vitamínu K ak je podávaný súčasne, sú zvyčajne dosiahnuté v priebehu 4-6 hodín. Takže opakovaná liečba s ľudským protrombínovým komplexom nie je obvykle nutná v prípade, že je podaný vitamín K.

Keďže tieto odporúčania vychádzajú zo skúsenosti a recovery a trvanie účinku sa môže líšiť, je povinné monitorovanie INR počas liečby.

### **Krvácanie a perioperačná profylaxia pri vrozenom deficite koagulačných faktorov závislých na vitamíne K, kedy liek so špecifickým koagulačným faktorom nie je dostupný:**

Výpočet liečebnej dávky sa zakladá na empirickom zistení, že približne 1 IU faktora VII alebo faktora IX na kg telesnej hmotnosti zvýši aktivitu faktora IX približne o 0,015 IU/ml oproti normálnej hodnote a 1 IU faktora VII na kg telesnej hmotnosti zvýši plazmatickú aktivitu faktora VII približne o 0,024 IU/ml oproti normálnej hodnote. 1 IU faktora II alebo X na kg telesnej hmotnosti zvýši plazmatickú aktivitu faktora II alebo X približne o 0,021 IU/ml oproti normálnej hodnote.<sup>2</sup>

Podávané dávky každého špecifického koagulačného faktora sa vyjadrujú v medzinárodných jednotkách (IU) v súlade so štandardom WHO pre každý faktor. Plazmatická aktivita špecifického koagulačného faktora sa vyjadruje buď v percentách (v pomere k normálnej ľudskej plazme) alebo v IU (v pomere k medzinárodným štandardom pre špecifický faktor koncentrátov).

Jedna medzinárodná jednotka (IU) aktivity koagulačného faktora zodpovedá množstvu v jednom mililitri normálnej ľudskej plazmy. Napríklad výpočet požadovanej dávky faktora X je založený na empirickej skúsenosti, že jedna medzinárodná jednotka (IU) faktora X na kg telesnej hmotnosti zvýši plazmatickú aktivitu faktora X o 0,017 IU/ml. Požadovaná dávka sa stanoví podľa nasledujúceho vzorca:

Potrebné jednotky (IU) = telesná hmotnosť (kg) x požadované zvýšenie faktora X (IU/ml) x 60, kde 60 (ml/kg) je recipročná hodnota recovery.

Ak je známa individuálna recovery táto hodnota by mala byť použitá pre výpočet.

<sup>1</sup> Makris M., Watson H.G.: The Management of Coumarine-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.

#### Maximálna jednotlivá dávka:

Aby sa upravil INR nie je nutné prekročiť dávku 50 IU/kg. V prípade, že závažnosť krvácania vyžaduje vyššie dávky riziko/prínos musí byť vyhodnotený ošetrojúcim lekárom.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Prothromplexu Total NF 500 IU u pediatrických pacientov nebola potvrdená v klinických skúšaníach.

#### **Spôsob podávania**

Intravenózne podávanie.

Prothromplex Total NF 500 IU sa má podať pomaly intravenózne. Odporúčaná rýchlosť podávania nemá presiahnuť 2 ml za minútu (60 IU/min),

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

#### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok, uvedených v časti 6.1.
- Známa alergická reakcia na heparín alebo heparínom indukovaná trombocytopenia v anamnéze.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Vyhľadajte radu špecialistu skúseného v liečbe koagulačných porúch.

U pacientov so získaným deficitom vitamín K dependentných koagulačných faktorov (napr. vyvolaný liečbou antagonistami vitamínu K) Prothromplexu Total NF 500 IU sa môže použiť, iba ak je potrebná rýchla úprava hladín protrombínového komplexu, ako je veľké krvácanie alebo urgentný chirurgický zákrok. V iných prípadoch obvykle postačí znížiť dávku antagonistov vitamínu K a/alebo podať vitamín K.

Pacienti, ktorí dostávajú antagonistov vitamínu K, majú ako základné ochorenie hyperkoagulačný stav a ten sa môže po podaní infúzie ľudského protrombínového komplexu zhoršiť.

Pri vrodennom deficite akéhokoľvek vitamín K dependentného faktora sa má použiť prípravok špecifického koagulačného faktora, ak je dostupný.

V súvislosti s podaním Prothromplexu Total NF 500 IU boli hlásené reakcie z precitlivenosti alergického typu vrátane anafylaktických reakcií a anafylaktického šoku.

Ak sa vyskytne alergická alebo anafylaktická reakcia, injekcia/infúzia sa musí okamžite zastaviť.

V prípade šoku sa má bezodkladne začať štandardná protišoková liečba.

#### Tromboembólia, DIC, fibrinolýza

Ak sú pacienti liečení koncentrátmi ľudského protrombínového komplexu, vrátane Prothromplexu Total NF 500 IU, najmä pri opakovanom podávaní, je tu riziko trombózy alebo diseminovanej intravaskulárnej koagulácie (DIC), a to rovnako pri vrodennom ako aj so získaným deficitom.

V súvislosti s použitím Prothromplexu Total NF 500 IU boli hlásené arteriálne a venózne tromboembolické komplikácie vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody (napr. mŕtvica), pľúcnej embólie ako aj DIK.

Riziko môže byť vyššie pri liečbe nedostatku izolovaného faktora VII, pretože ostatné vitamín K dependentné koagulačné faktory s dlhšími polčasmi sa môžu kumulovať a dosiahnuť podstatne vyššie hladiny, ako je norma.

U pacientov, ktorí dostávajú koncentráty ľudského protrombínového komplexu, treba starostlivo sledovať príznaky a symptómy intravaskulárnej koagulácie alebo trombózy.

Kvôli riziku tromboembolických komplikácií sa odporúča pri podávaní koncentrátov protrombínového komplexu starostlivé sledovanie najmä

- pacientov s anamnézou ischemickej choroby srdca
- pacientov s ochorením pečene,
- peri- a postoperačných pacientov,
- novorodencov alebo
- iných pacientov s rizikom tromboembolických príhod alebo diseminovanej intravaskulárnej koagulácie.

V každom z týchto prípadov sa má zväžiť možný prínos liečby oproti riziku týchto komplikácií.

#### Bezpečnosť voči vírusom

Štandardné opatrenia na predchádzanie infekciám, ktoré môžu byť prenosné liekmi pripravenými z ľudskej krvi alebo plazmy, zahŕňajú výber darcov, vyšetrenie jednotlivých odberov darovanej krvi a zmesných jednotiek plazmy na špecifické markery infekcie a vykonanie efektívnych výrobných krokov na inaktiváciu /odstránenie vírusov. Napriek tomu nie je možné úplne vylúčiť možnosť prenosu infekčných agensov, ak sú podávané lieky pripravené z ľudskej krvi alebo plazmy. Platí to aj pre neznáme alebo nové vírusy a iné patogény.

Vykonané opatrenia sa považujú za efektívne pre obalené vírusy, ako sú vírusy ľudskej imunodeficiencie (HIV), hepatitídy B (HBV) a hepatitídy C (HCV) a pre neobalený vírus hepatitídy A (HAV).

Vykonané opatrenia môžu mať obmedzený význam pre neobalené vírusy, ako je parvovírus B19. Infekcia spôsobená parvovírusom B19 môže byť závažná u gravidných žien (infekcia plodu) a jedincov s oslabeným imunitným systémom alebo tých, ktorí majú zvýšenú erytropoézu (napr. hemolytická anémia).

Dôrazne sa odporúča, aby sa pri každom podaní Prothromplexu Total NF 500 IU pacientovi zaznamenal názov a číslo šarže lieku, aby sa zachovalo prepojenie medzi pacientom a šaržou lieku.

Ak sa prípravok pripravený z ľudskej krvi alebo plazmy podáva pravidelne/opakovane, má sa zväžiť vhodné očkovanie (hepatitída A a B).

#### Sodík

Tento liek obsahuje 68 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke alebo 0,14 mg sodíka na medzinárodnú jednotku, čo zodpovedá 3,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

#### Heparín

Heparín môže spôsobiť alergické reakcie a zníženie počtu krvných buniek, čo môže ovplyvniť systém zrážania krvi. U pacientov s anamnézou alergických reakcií vyvolaných heparínom je potrebné vyvarovať sa podaniu liekov s obsahom heparínu.

#### Pediatrická populácia:

Nie sú dostatočné údaje na odporúčenie používania Prothromplex Total NF 500 IU u detí.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Lieky s obsahom ľudského protrombínového komplexom neutralizujú účinok liečby antagonistami vitamínu K.

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

##### Interferencia s biologickými testami:

Ak sa u pacientov dostávajú vysoké dávky ľudského protrombínového komplexu vykonávajú koagulačné testy citlivé na heparín, musí sa vziať do úvahy prítomnosť heparínu v podávanom lieku.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Účinky lieku Prothromplex Total NF 500 IU na fertilitu neboli stanovené na v kontrolovaných klinických skúškaniach.

Bezpečnosť pre použitie protrombínového komplexu v tehotenstve a počas laktácie nebola stanovená. Nie sú k dispozícii adekvátne údaje o použití lieku PROTHROMPLEX u gravidných alebo dojčiacich žien.

Štúdie na zvieratách nie sú vhodné na posúdenie bezpečnosti s ohľadom na graviditu, embryonálny / fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Prothromplex Total NF 500 IU sa má preto počas gravidity a laktácie používať, len ak je to absolútne indikované.

Informácie o riziku infekcie parvovírusom B19 u gravidných žien, pozri časť 4.4.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o účinkoch lieku Prothromplex Total NF 500 IU na schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať iné ťažké stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

##### Poruchy imunitného systému

Substitučná liečba koncentrátmi ľudského protrombínového komplexu, vrátane liečby Prothromplexom Total NF 500 IU môže mať za následok tvorbu cirkulujúcich protilátok inhibujúcich jeden alebo viac faktorov ľudského protrombínového komplexu. Ak sa takýto inhibítor vyskytne, stav sa môže prejaviť ako slabá klinická odpoveď.

Boli pozorované reakcie alergického a anafylaktického typu.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania  
Bežne bolo pozorované zvýšenie telesnej teploty.

##### Poruchy ciev

Po podaní protrombínového komplexu je riziko tromboembolických epizód (pozri časť 4.4.)

Bezpečnosť v súvislosti s prenosnými agensmi, pozri časť 4.4.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke:

Akútny infarkt myokardu, venózna trombóza a horúčka uvedené v zozname nežiaducich účinkov v tabuľke nižšie boli hlásené z jednej klinickej štúdie s použitím Prothromplexu Total NF 500 IU v reverzii účinku perorálnych antikoagulancií u pacientov (n = 61) so získaným deficitom faktorov protrombínového koagulačného komplexu (II, VII, IX, X). Ďalšie nežiaduce účinky uvedené v tabuľke boli hlásené na základe skúseností po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce účinky zoskúseností po uvedení lieku na trh sú zaradené v tabuľke a frekvencia bola pridelená štatisticky na základe predpokladu, že každý nežiaduci účinok sa mohol objaviť v klinickom skúšaní so 61 pacientmi.

Nežiaduce účinky liečby Prothromplexom Total NF 500 IU sú klasifikované podľa tried orgánových systémov MedDRA (verzia 15.1). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Frekvencia
PORUCHY KRVI A LYMFATICKÉHO SYSTÉMU	Diseminovaná intravaskulárna koagulácia Inhibítory jedného alebo viacerých faktorov protrombínového komplexu (faktory II, VII, IX, X)*	Časté
PORUCHY IMUNITNÉHO SYSTÉMU	Anafylaktický šok Anafylaktická reakcia Precitlivenosť	Časté
PORUCHY NERVOVÉHO SYSTÉMU	Cievna mozgová príhoda Bolesť hlavy	Časté
PORUCHY SRDCA A SRDCOVEJ ČINNOSTI	Srdcové zlyhanie Akútny infarkt myokardu** Tachykardia	Časté
PORUCHY CIEV	Arteriálna trombóza Venózna trombóza** Hypotenzia Návaly tepla	Časté
PORUCHY DÝCHACEJ SÚSTAVY, HRUDNÍKA A MEDIASTÍNA	Pľúcna embólia Dyspnoe Sípot	Časté
PORUCHY GASTROINTESTINÁLNEHO TRAKTU	Vracanie Nauzea	Časté
PORUCHY KOŽE A PODKOŽNÉHO TKANIVA	Urtikária Erytematózna vyrážka Pruritus	Časté
PORUCHY OBLIČIEK A MOČOVÝCH CIEST	Nefrotický syndróm	Časté
CELKOVÉ PORUCHY A REAKCIE V MIESTE	Horúčka**	Časté

PODANIA		
---------	--	--

\*Rozvoj u pacientov s vrodeným nedostatkom faktorov

\* Hlásené z klinického skúšania

### Skupinové reakcie

PORUCHY KOŽE A PODKOŽNÉHO TKANIVA: Angioedém, parestézia

CELKOVÉ PORUCHY A REAKCIE V MIESTE PODANIA: Reakcia v mieste podania infúzie

PORUCHY NERVOVÉHO SYSTÉMU: Letargia

PSYCHICKÉ PORUCHY: Nepokoj

### Pediatrická populácia

Informácie o pediatrickej populácii, pozri časť 4.2

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Použitie vysokých dávok koncentrátu protrombínového komplexu ľudskej plazmy je spojené s rizikom infarktu myokardu, diseminovanej intravaskulárnej koagulácie, venózne trombózy a pľúcnej embólie.

V prípade predávkovania je preto zvýšené riziko rozvoja tromboembolických komplikácií alebo diseminovanej intravaskulárnej koagulácie.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká, Koagulačné faktory IX, II, VII a X v kombinácii  
ATC kód: B02BD01

Koagulačné faktory II, VII, IX a X sú syntetizované v pečeni za účasti vitamínu K a spoločne sa nazývajú protrombínový komplex.

Faktor VII je zymogén aktívnej serínovej proteázy - faktora VIIa, ktorým sa začína vonkajšia cesta krvného zrážania. Komplex tkanivový faktor / faktor VIIa aktivuje koagulačné faktory X a IX, čím sa tvoria faktory IXa a Xa. Koagulačná kaskáda ďalej pokračuje aktiváciou protrombínu (faktor II), ktorý sa transformuje na trombín. Účinkom trombínu sa fibrinogén mení na fibrín, čo vyústí v tvorbu krvnej zrazeniny. Normálna tvorba trombínu je tiež vitálne dôležitá pre funkciu krvných doštičiek ako súčasť primárnej hemostázy.

Izolovaný závažný nedostatok faktora VII vedie k zníženej tvorbe trombínu a ku krvácaným sklonom v dôsledku poruchy tvorby fibrínu a poruchy primárnej hemostázy. Izolovaný nedostatok faktora IX je jedným z klasických typov hemofilie (hemofília typu B). Izolovaný nedostatok faktora II alebo X je veľmi zriedkavý, ale v ťažkých formách majú podobný sklon ku krvácaniu, ako pri klasickej hemofilii.

Získaný nedostatok vitamín K dependentných koagulačných faktorov sa vyskytuje počas liečby antagonistami vitamínu K. Ak je deficit závažný, môže mať závažnú tendenciu ku krvácaniu, čo sa prejaví skôr retroperitoneálnym alebo cerebrálnym krvácaním ako hemorágiou do svalov alebo



Klíbov. Závažná hepatálna insuficiencia spôsobuje tiež značné zníženie hladín vitamín K dependentných koagulačných faktorov so sklonom ku klinickému krvácaniu, čo je však častejšie komplexného pôvodu, nakoľko súčasne prebieha intravaskulárna koagulácia mierneho stupňa, sú nízke hladiny krvných doštičiek a nedostatok inhibítorov koagulácie a poruchy fibrinolýzy.

Podanie koncentrátov ľudského protrombínového komplexu spôsobí zvýšenie plazmatických hladín vitamín K dependentných koagulačných faktorov a tým sa u pacientov s nedostatkom jedného alebo viacerých z týchto faktorov dočasne upraví koagulačná porucha.

#### Pediatrická populácia:

Nie sú dostatočné údaje na odporúčenie používania Prothromplexu Total NF 500 IU u detí.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

<b>Koagulačný faktor</b>	<b>Polčas v plazme</b>
Faktor II	40 - 60 hodín
Faktor VII	3 - 5 hodín
Faktor IX	16 - 30 hodín
Faktor X	30 - 60 hodín.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Faktory ľudského plazmatického protrombínového komplexu (z koncentrátu) sú normálnymi zložkami ľudskej plazmy a pôsobia ako endogénne faktory.

Keďže vyššie dávky vedú k objemovému preťaženiu, testovanie toxicity po jednej dávke nemá význam.

Skúšky na toxicitu po opakovaných dávkach sú na zvieratách neuskutočniteľné pre interferenciu s vytvárajúcimi sa protilátkami voči heterológym bielkovinám.

Vzhľadom na to, že ľudské koagulačné faktory nie sú považované za karcinogénne alebo mutagénne, experimentálne štúdie, najmä u heterológnych druhov sa nepovažujú za nutné.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Prášok:	chlorid sodný citrónan sodný sodná soľ heparínu 0,2 – 0,5 IU/IU FIX antitrombín III 12,5 – 25 IU v injekčnej liekovke (0,75 – 1,5 IU/ml)
Rozpúšťadlo:	sterilná voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Tento prípravok sa nesmie pred podaním zmiešať s inými liečivami s výnimkou tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Pri rekonštitúcii má byť použitá len priložená rekonštitučná súprava.

Rovnako ako u ostatných koncentrátov koagulačných faktorov, mohla by sa znížiť účinnosť a znášanlivosť prípravku, ak sa zmieša s inými liečivami. Pred a po podaní Prothromplexu Total NF 500 IU je vhodné prepláchnuť spoločný venóznym vstup fyziologickým roztokom.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

V rámci uvedeného času použiteľnosti sa liek môže uchovávať pri teplote miestnosti (max. 25 °C) počas šesť mesiacov. Začiatok a ukončenie uchovávania pri teplote miestnosti sa má zaznamenať na obale. Po uskladnení pri izbovej teplote sa Prothromplex Total NF 500 IU nesmie vrátiť späť do chladničky (2 °C až 8 °C), ale musí sa buď použiť počas týchto šiestich mesiacov alebo sa musí zlikvidovať.

Chemická a fyzikálna stabilita prípravku pripraveného na použitie je dokázaná 3 hodiny pri teplote 20 – 25°C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má Prothromplex Total NF 500 IU použiť bezodkladne po rekonštitúcii, pretože prípravok neobsahuje konzervačné látky. Ak sa rekonštituovaný prípravok nepoužije ihneď, za dodržanie doby uchovávania a podmienok uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ. Prípravok pripravený na použitie sa nesmie vrátiť do chladničky.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (pri teplote 2 °C až 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie pripraveného lieku, pozri časť 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok sa dodáva v injekčných liekovkách s upraveným povrchom z bezfarebného skla (hydrolytická trieda II), rozpúšťadlo sa dodáva v injekčných liekovkách s upraveným povrchom z bezfarebného skla (hydrolytická trieda I). Injekčné liekovky s liekom a injekčné liekovky s rozpúšťadlom sú uzatvorené zátkami z butylovej gummy.

#### **Obsah balenia:**

1 injekčná liekovka s liekom Prothromplex Total NF 500 IU – prášok na injekčný roztok

1 injekčná liekovka s 17 ml sterilizovanej vody na injekciu

1 Mix2 injekčná liekovka na rekonštitúciu

**Veľkosť balenia:** 1 x 500 IU

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na rekonštitúciu používajte iba priloženú súpravu na rekonštitúciu.



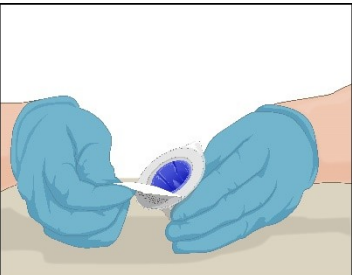
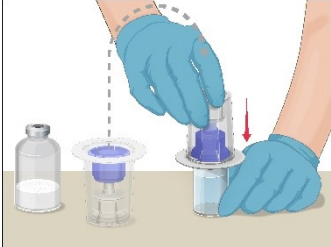
Prothromplex Total NF 500 IU sa má rozpustiť tesne pred použitím. Roztok je číry alebo mierne opaleskujúci. Roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú usadeniny sa nesmú použiť.

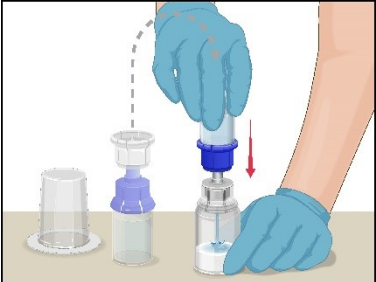
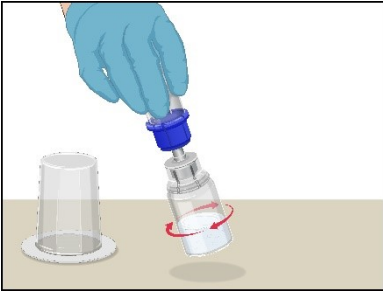
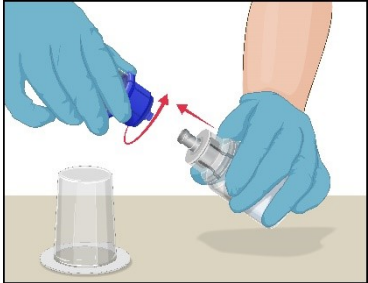
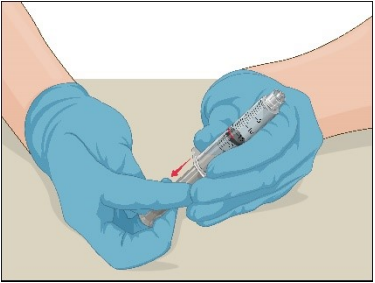
#### Všeobecné pokyny

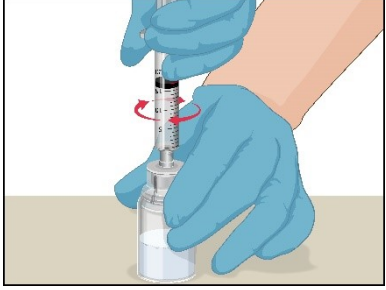

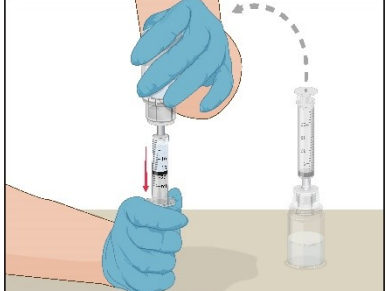
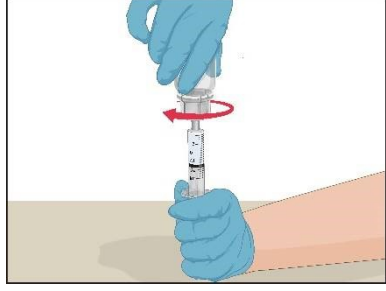
- Na rekonštitúciu sa má použiť len priložená súprava na rekonštitúciu.
- Pred prípravou skontrolujte dátum expirácie a uistite sa, že prášok Prothromplex Total NF 500 IU a voda na injekciu (rozpúšťadlo) majú izbovú teplotu. Nepoužívajte po dátume expirácie uvedenom na štítkoch a škatuli.
- Počas rekonštitúcie používajte antiseptickú techniku (čisté podmienky a podmienky s nízkymi zárodkami) a rovný pracovný povrch. Umyte si ruky a nasadte si čisté vyšetrovacie rukavice (použitie rukavíc je voliteľné).

- Zahrejte neotvorenú injekčnú liekovku obsahujúcu rozpúšťadlo (sterilizovanú vodu na injekciu) na izbovú alebo telesnú teplotu (maximálne 37 °C).
- Prothromplex Total NF 500 IU sa má rekonštituovať len tesne pred podaním. Roztok je číry alebo mierne opalescentný. Zakalené roztoky alebo tie s usadeninami je potrebné zlikvidovať.

Pokyny na rekonštitúciu prášku na injekčný roztok:

	<b>Postup</b>	<b>Obrázok</b>
1	<p>Odstráňte ochranné viečka z injekčnej liekovky s práškom a injekčnej liekovky s rozpúšťadlom.</p>	
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vydezinfikujte každú zátku samostatným sterilným alkoholovým tampónom (alebo iným vhodným sterilným roztokom) tak, že zátku budete niekoľko sekúnd otierať.</li> <li>• Nechajte gumovú zátku vyschnúť. Položte injekčné liekovky na rovný povrch.</li> </ul>	
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otvorte balenie pomôcky Mix2Vial úplným odlepením viečka bez toho, aby ste sa dotkli vnútrajška balenia.</li> <li>• Nevyberajte pomôcku Mix2Vial z obalu.</li> </ul>	
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obal so zariadením Mix2Vial otočte hore dnom a umiestnite ho na vrch injekčnej liekovky s rozpúšťadlom.</li> <li>• Pevne zasunúť modrý plastový hrot pomôcky do stredu zátky injekčnej liekovky s rozpúšťadlom zatlačením priamo nadol. Uchopte obal za jeho okraj a zdvihnite ho zo zariadenia Mix2Vial.</li> <li>• Dávajte pozor, aby ste sa nedotkli priehľadného plastového hrotu.</li> <li>• Injekčná liekovka s rozpúšťadlom má teraz pripojené zariadenie Mix2Vial a je pripravená na pripojenie k liekovke Prothromplex Total NF 500 IU .</li> </ul>	

	<b>Postup</b>	<b>Obrázok</b>
5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Na pripojenie injekčnej liekovky s rozpúšťadlom k injekčnej liekovke Prothromplex Total NF 500 IU otočte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a umiestnite ju na vrch injekčnej liekovky obsahujúcej prášok Prothromplex Total NF 500 IU.</li> <li>• Úplne zasunúte priehľadný plastový hrot do zátky injekčnej liekovky Prothromplex Total NF 500 IU tak, že ho pevne zatlačíte priamo nadol. Toto by sa malo vykonať okamžite, aby sa kvapalina uchovala bez choroboplodných zárodkov.</li> <li>• Rozpúšťadlo pretečie do injekčnej liekovky Prothromplex Total NF 500 IU podtlakom. Skontrolujte, či sa premiestnilo celý objem rozpúšťadla.</li> <li>• Nepoužívajte, ak sa vákuum stratilo a rozpúšťadlo netečie do injekčnej liekovky Prothromplex Total NF 500 IU .</li> </ul>	
6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jemne a nepretržite krúžite spojenými injekčnými liekovkami, kým sa nerozpustí, alebo nechajte rekonštituovaný liek odstáť 5 minút a potom jemne krúžite, aby sa prášok úplne rozpustil.</li> <li>• Netrasť. Pretrepávanie nepriaznivo ovplyvní produkt. Po rekonštitúcii neuchovávajú v chladničke.</li> </ul>	
7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpojte dve strany Mix2Vial od seba tak, že jednou rukou budete držať priehľadnú plastovú stranu pomôcky Mix2Vial pripojenú k injekčnej liekovke Prothromplex Total NF 500 IU a druhou rukou modrú plastovú stranu pomôcky Mix2Vial pripojenú k injekčnej liekovke s rozpúšťadlom.</li> <li>• Otočte modrou plastovou stranou proti smeru hodinových ručičiek a jemne odtrhnete dve injekčné liekovky od seba.</li> <li>• Nedotýkajte sa konca plastovej spojky pripojenej k injekčnej liekovke Prothromplex Total NF 500 IU obsahujúcej rozpustený liek.</li> <li>• Položte injekčnú liekovku Prothromplex Total NF 500 IU na rovný pracovný povrch. Prázdnu injekčnú liekovku s rozpúšťadlom zlikvidujte.</li> </ul>	
8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nasajte vzduch do prázdnej, sterilnej jednorazovej plastovej striekačky potiahnutím piestu.</li> <li>• Množstvo vzduchu by sa malo rovnať množstvu rekonštituovaného Prothromplex Total NF 500 IU, ktoré odoberiete z injekčnej liekovky.</li> </ul>	

	<b>Postup</b>	<b>Obrázok</b>
9	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ponechajte injekčnú liekovku Prothromplex Total NF 500 IU (obsahujúcu rekonštituovaný liek) na rovnej pracovnej ploche, pripojte injekčnú striekačku k priehľadnej plastovej spojke a otočte injekčnú striekačku v smere hodinových ručičiek.</li> </ul>	
10	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jednou rukou držte injekčnú liekovku a druhou rukou vytlačte všetok vzduch z injekčnej striekačky do injekčnej liekovky.</li> </ul>	
11	<ul style="list-style-type: none"> <li>Otočte pripojenú injekčnú striekačku a injekčnú liekovku Prothromplexu Total NF 500 IU tak, aby bola injekčná liekovka navrchu. Uistite sa, že držíte piest striekačky stlačený. Natiahnite Prothromplex Total NF 500 IU do striekačky pomalým ťahaním piestu späť.</li> <li>Nestláčajte a neľahajte roztok medzi injekčnú striekačku a injekčnú liekovku. Môže to poškodiť liek.</li> </ul>	
12	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keď ste pripravený na podanie infúzie, odpojte injekčnú striekačku otočením proti smeru hodinových ručičiek. Injekčnú striekačku vizuálne skontrolujte, či neobsahuje častice; roztok by mal byť číry a mierne opaleskujúci.</li> <li>Ak je roztok zakalený alebo obsahuje usadeniny, roztok nepoužívajte alebo kontaktujte lekára.</li> </ul>	

### Postup podávania

Pred podaním skontrolujte pripravený roztok v injekčnej striekačke na prítomnosť častíc a zmenu farby. Roztok má byť číry, bezfarebný a bez častíc. Filter, ktorý je súčasťou zariadenia Mix2Vial, tieto častice úplne odstráni. Filtrácia nemá vplyv na výpočet dávky. Roztok v injekčnej striekačke sa nemá použiť, ak je po filtrácii zakalený alebo obsahuje vločky alebo častice.

1. Nasadte infúznú ihlu na injekčnú striekačku obsahujúcu roztok Prothromplex Total NF 500 IU. Pre pohodlie je odporúčaná okrídlená (motýľ) infúzna súprava. Nasmerujte ihlu nahor a odstráňte všetky vzduchové bubliny jemným poklepaním na injekčnú striekačku prstom a pomalým a opatrným vytlačením vzduchu z injekčnej striekačky a ihly.

2. Priložte škrtdlo a pripravte si miesto infúzie tak, že kožu dobre utriete sterilným alkoholovým tampónom (alebo iným vhodným sterilným roztokom).

3. Vložte ihlu do žily a vyberte škrtdlo. Pomaly aplikujte Prothromplex Total NF 500 IU. Nepodávajte infúziu rýchlejšie ako 2 ml za minútu. Odpojte prázdnu injekčnú striekačku.

Poznámka:

Neodstraňujte motýľovú ihlu, kým nie sú naplnené všetky injekčné striekačky a nedotýkajte sa portu Luer, ktorý sa pripája k injekčnej striekačke.

4. Vyberte ihlu zo žily a použite sterilnú gázu, aby ste na miesto infúzie niekoľko minút tlačili.

Ihlu nevracajte späť. Umiestnite ihlu, injekčnú striekačku a prázdnu injekčnú liekovku Prothromplex Total NF 500 IU a rozpúšťadlo do nádoby na ostré predmety s tvrdou stenou, aby ste ich správne zlikvidovali. Nevyhadzujte tieto zásoby do bežného domového odpadu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
1221 Viedeň  
Rakúsko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

75/0118/23-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)