



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 (fatores II, VII, IX e X de coagulação)	Por frasco	Após reconstituição com água para injetáveis 20 mL (UI/mL)
complexo protrombínico total:		
fator II de coagulação	480 - 900 UI	24 - 45
fator VII de coagulação	500 UI	25
fator IX de coagulação	600 UI	30
fator X de coagulação	600 UI	30

Um frasco 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, antitrombina III (15 – 30 UI por frasco ou 0,75 – 1,5 UI/mL) e água para injetáveis.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

PROTHROMPLEX é indicado para o tratamento de hemorragia e para a prevenção de hemorragias imediatamente antes ou após a cirurgia.

Você pode desenvolver uma deficiência de fatores de coagulação dependentes de vitamina K (deficiência adquirida), por exemplo, a partir do tratamento ou dose excessiva com medicamentos que reduzem o efeito da vitamina K (chamados antagonistas da vitamina K).

Se você nasceu com uma deficiência (deficiência congênita), este medicamento pode ser administrado imediatamente antes ou após a cirurgia se o concentrado apropriado de fator específico não está disponível.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

PROTHROMPLEX é uma preparação feita a partir de plasma humano (a parte líquida do sangue). PROTHROMPLEX contém fatores de coagulação II, VII, IX e X (fatores de coagulação do complexo protrombínico). Estes fatores de coagulação são dependentes de vitamina K e, como a vitamina K, desempenham um papel importante na coagulação do sangue. No caso de deficiência de um destes fatores, o sangue não coagula tão rapidamente como no normal, o que conduz a um aumento da tendência ao sangramento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve usar PROTHROMPLEX se:

- Você é alérgico aos fatores de coagulação ou a qualquer outro componente deste medicamento; e
- Se você tem ou suspeita ter tido uma queda de plaquetas no sangue desencadeada pela heparina, as células que são importantes para a coagulação do sangue (trombocitopenia induzida pela heparina).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Converse com seu médico antes de usar PROTHROMPLEX. Existe uma rara possibilidade de o paciente desenvolver uma reação alérgica súbita e grave (reação anafilática) ao PROTHROMPLEX, porque tais reações alérgicas foram relatadas com o uso de PROTHROMPLEX.

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

- Se você 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.
- Se você 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 você 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 você recebe tratamento com concentrado de complexo protrombínico, especialmente no caso do paciente receber repetidamente, porque podem ocorrer coágulos de sangue (trombose) e serem levados para a corrente sanguínea (embolia).
- Devido ao risco potencial de ocorrência de coágulos de sangue, se você pertencer a um dos seguintes grupos:
 - Recém-nascidos;
 - Pacientes pós-cirurgia;
 - Pacientes com risco de complicações tromboembólicas ou coagulação intravascular disseminada (CID);
 - Quando apresenta doença dos vasos coronários ou infarto do miocárdio;
 - Pacientes com doença hepática.

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).

Seu médico pode recomendar que você considere a vacinação contra a hepatite A e B, se você 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, seja registrados o nome e o número do lote do produto, de forma a manter um registo dos lotes utilizados.

Gravidez, amamentação e fertilidade

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

Se você está grávida ou amamentando, suspeita de estar grávida ou está planejando ter um bebê, pergunte para seu médico ou farmacêutico antes de usar este medicamento. 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.

Condução de veículos e utilização de máquina

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

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 mg de sódio para adultos). Levar em consideração em pacientes com uma dieta baixa em sódio.

Interações medicamentosas

Avise seu médico ou farmacêutico se você está tomando/administrando ou recentemente tomou/administrou outro medicamento, incluindo medicamentos obtidos sem prescrição.

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.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Não congelar.

Manter o frasco dentro do cartucho para proteger da luz.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Após reconstituição, a solução deve ser utilizada imediatamente.

PROTHROMPLEX é um pó seco compacto, branco a amarelo claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

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 é mais necessário. Esta medida vai ajudar a proteger o ambiente.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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 à 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 – 6 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.

Interações com outros medicamentos e outras formas de interação

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.

Incompatibilidades

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

Assim como com todas as preparações de fator de coagulação, a eficácia e tolerância do medicamento pode ser prejudicada 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 é para ser utilizada de imediato (a solução não contém conservantes).

A solução é transparente ou ligeiramente opalescente. Antes da administração, verificar visualmente a solução reconstituída para partículas em suspensão ou descolorações. Soluções turvas ou soluções com precipitado devem ser eliminadas.

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.

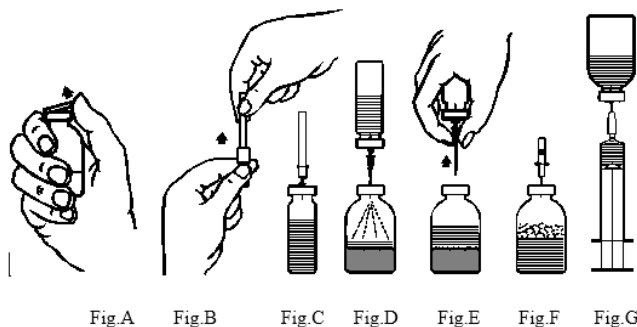
3. Remover a cobertura protetora de uma ponta da agulha de transferência por torção, remover e inserir a agulha através da tampa de borracha do frasco de diluente (fig. B e C).
4. Remover a cobertura protetora da outra extremidade da agulha de transferência, tendo o cuidado de não tocar na extremidade 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 (velocidade máxima de 2 mL/min).

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.

7. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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) e serem levados na corrente sanguínea (embolia). Isso pode acarretar em complicações como infarto do coração, um aumento do consumo de plaquetas e fatores de coagulação com a pronunciada formação de coágulos nos vasos sanguíneos (coagulopatia de consumo), 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: $> 1/100$ e $\leq 1/10$
- Reação incomum: $> 1/1.000$ e $\leq 1/100$
- Reação rara: $> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$
- Reação muito rara: $\leq 1/10.000$
- Desconhecido: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

As seguintes reações adversas podem ocorrer comumente ($>1/100$ e $\leq 1/10$) 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.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

8. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em caso de superdose, existe o risco do desenvolvimento de complicações tromboembólicas ou coagulopatia de consumo.

Quando altas doses do concentrado de complexo protrombínico humano são administradas, ataque cardíaco, aumento do consumo de plaquetas e fatores de coagulação com a formação pronunciada de coágulos nos vasos sanguíneos (DIC, coagulação intravascular disseminada, coagulopatia de consumo), trombose venosa e embolia pulmonar foram observados.

Se você tiver outras dúvidas do uso deste medicamento, pergunte ao seu médico ou ao farmacêutico.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. 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_0314_0422_VP



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 (fatores II, VII, IX e X de coagulação)	Por frasco	Após reconstituição com água para injetáveis 20 mL (UI/mL)
complexo protrombínico total:		
fator II de coagulação	480 - 900 UI	24 - 45
fator VII de coagulação	500 UI	25
fator IX de coagulação	600 UI	30
fator X de coagulação	600 UI	30

Um frasco 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, antitrombina III (15 – 30 UI por frasco ou 0,75 – 1,5 UI/mL) e água para injetáveis.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

PROTHROMPLEX é indicado para o tratamento de hemorragia e para a prevenção de hemorragias imediatamente antes ou após a cirurgia.

Você pode desenvolver uma deficiência de fatores de coagulação dependentes de vitamina K (deficiência adquirida), por exemplo, a partir do tratamento ou dose excessiva com medicamentos que reduzem o efeito da vitamina K (chamados antagonistas da vitamina K).

Se você nasceu com uma deficiência (deficiência congênita), este medicamento pode ser administrado imediatamente antes ou após a cirurgia se o concentrado apropriado de fator específico não está disponível.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

PROTHROMPLEX é uma preparação feita a partir de plasma humano (a parte líquida do sangue). PROTHROMPLEX contém fatores de coagulação II, VII, IX e X (fatores de coagulação do complexo protrombínico). Estes fatores de coagulação são dependentes de vitamina K e, como a vitamina K, desempenham um papel importante na coagulação do sangue. No caso de deficiência de um destes fatores, o sangue não coagula tão rapidamente como no normal, o que conduz a um aumento da tendência ao sangramento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve usar PROTHROMPLEX se:

- Você é alérgico aos fatores de coagulação ou a qualquer outro componente deste medicamento; e
- Se você tem ou suspeita ter tido uma queda de plaquetas no sangue desencadeada pela heparina, as células que são importantes para a coagulação do sangue (trombocitopenia induzida pela heparina).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Converse com seu médico antes de usar PROTHROMPLEX. Existe uma rara possibilidade de o paciente desenvolver uma reação alérgica súbita e grave (reação anafilática) ao PROTHROMPLEX, porque tais reações alérgicas foram relatadas com o uso de PROTHROMPLEX.

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

- Se você 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.
- Se você 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 você 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 você recebe tratamento com concentrado de complexo protrombínico, especialmente no caso do paciente receber repetidamente, porque podem ocorrer coágulos de sangue (trombose) e serem levados para a corrente sanguínea (embolia).
- Devido ao risco potencial de ocorrência de coágulos de sangue, se você pertencer a um dos seguintes grupos:
 - Recém-nascidos;
 - Pacientes pós-cirurgia;
 - Pacientes com risco de complicações tromboembólicas ou coagulação intravascular disseminada (CID);
 - Quando apresenta doença dos vasos coronários ou infarto do miocárdio;
 - Pacientes com doença hepática.

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).

Seu médico pode recomendar que você considere a vacinação contra a hepatite A e B, se você 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, seja registrados o nome e o número do lote do produto, de forma a manter um registo dos lotes utilizados.

Gravidez, amamentação e fertilidade

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

Se você está grávida ou amamentando, suspeita de estar grávida ou está planejando ter um bebê, pergunte para seu médico ou farmacêutico antes de usar este medicamento. 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.

Condução de veículos e utilização de máquina

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

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 mg de sódio para adultos). Levar em consideração em pacientes com uma dieta baixa em sódio.

Interações medicamentosas

Avise seu médico ou farmacêutico se você está tomando/administrando ou recentemente tomou/administrou outro medicamento, incluindo medicamentos obtidos sem prescrição.

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.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Não congelar.

Manter o frasco dentro do cartucho para proteger da luz.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Após reconstituição, a solução deve ser utilizada imediatamente.

PROTHROMPLEX é um pó seco compacto, branco a amarelo claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

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 é mais necessário. Esta medida vai ajudar a proteger o ambiente.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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 à 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 – 6 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.

Interações com outros medicamentos e outras formas de interação

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.

Incompatibilidades

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

Assim como com todas as preparações de fator de coagulação, a eficácia e tolerância do medicamento pode ser prejudicada 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 é para ser utilizada de imediato (a solução não contém conservantes).

A solução é transparente ou ligeiramente opalescente. Antes da administração, verificar visualmente a solução reconstituída para partículas em suspensão ou descolorações. Soluções turvas ou soluções com precipitado devem ser eliminadas.

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.

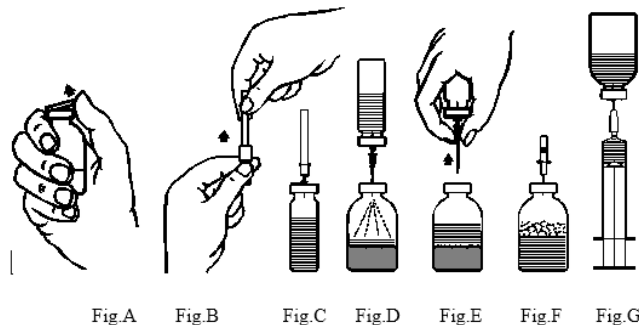
3. Remover a cobertura protetora de uma ponta da agulha de transferência por torção, remover e inserir a agulha através da tampa de borracha do frasco de diluente (fig. B e C).
4. Remover a cobertura protetora da outra extremidade da agulha de transferência, tendo o cuidado de não tocar na extremidade 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 (velocidade máxima de 2 mL/min).

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.

7. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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) e serem levados na corrente sanguínea (embolia). Isso pode acarretar em complicações como infarto do coração, um aumento do consumo de plaquetas e fatores de coagulação com a pronunciada formação de coágulos nos vasos sanguíneos (coagulopatia de consumo), 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: $> 1/100$ e $\leq 1/10$
- Reação incomum: $> 1/1.000$ e $\leq 1/100$
- Reação rara: $> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$
- Reação muito rara: $\leq 1/10.000$
- Desconhecido: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

As seguintes reações adversas podem ocorrer comumente ($>1/100$ e $\leq 1/10$) 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.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

8. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em caso de superdose, existe o risco do desenvolvimento de complicações tromboembólicas ou coagulopatia de consumo.

Quando altas doses do concentrado de complexo protrombínico humano são administradas, ataque cardíaco, aumento do consumo de plaquetas e fatores de coagulação com a formação pronunciada de coágulos nos vasos sanguíneos (DIC, coagulação intravascular disseminada, coagulopatia de consumo), trombose venosa e embolia pulmonar foram observados.

Se você tiver outras dúvidas do uso deste medicamento, pergunte ao seu médico ou ao farmacêutico.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. 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_0314_0422_VP_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
		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	VP	Prothromplex-T, 600 UI
11/02/2022	0515894/22-2	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	N/A	VP	Prothromplex-T, 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	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Dizeres Legais	VP	Prothromplex-T, 600 UI
03/12/2020	4275946/20-3	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Dizeres Legais	VP	Prothromplex-T, 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	26/02/2018	Dizeres Legais	VP	Prothromplex-T, 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	VP	Prothromplex-T, 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	VP	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	VP	Prothromplex-T, 600 UI
31/03/2014	0239316/14-6	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	O que devo saber antes de usar esse medicamento? Quais os males esse medicamento pode me causar?	VP	Prothromplex-T, 600 UI