

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Pronativ, 500 UI, polvere e solvente per soluzione per infusione

Complesso protrombinico umano

Pronativ, 1000 UI, polvere e solvente per soluzione per infusione

Complesso protrombinico umano

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Pronativ e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Pronativ
3. Come usare Pronativ
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pronativ
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. COS'È PRONATIV E A COSA SERVE

Pronativ appartiene al gruppo dei medicinali conosciuti con il nome di *fattori della coagulazione* e contiene i fattori II, VII, IX e X della coagulazione umani, dipendenti dalla vitamina K.

Pronativ viene usato per il trattamento e la prevenzione delle emorragie:

- provocate dai medicinali conosciuti come antagonisti della vitamina K (come il warfarin). Questi medicinali contrastano l'effetto della vitamina K e causano nel corpo umano una carenza dei fattori della coagulazione, dipendenti dalla vitamina K. Pronativ è usato quando è necessaria una rapida correzione di questa carenza
- in persone con deficit congenito dei fattori II e X della coagulazione dipendenti dalla vitamina K. Viene usato quando lo specifico fattore della coagulazione purificato non è disponibile.

2. COSA DEVE SAPERE PRIMA DI USARE PRONATIV

Non usi Pronativ:

- se è allergico ad uno dei componenti di questo prodotto (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico all'eparina o se l'eparina ha in passato causato una riduzione dei livelli di piastrine nel suo sangue.
- se ha un deficit di IgA con nota presenza di anticorpi contro IgA.

Avvertenze e precauzioni

- Segua le avvertenze di un medico specialista nel trattamento dei disordini della coagulazione, quando assume Pronativ.
- Se ha una deficienza acquisita dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K, (ad esempio, indotta dal trattamento con medicinali antagonisti della vitamina K), Pronativ

deve essere usato solo quando è necessaria una rapida correzione di tale carenza, come nelle emorragie maggiori o nelle emergenze chirurgiche.

Negli altri casi, è normalmente sufficiente una riduzione della dose degli antagonisti della vitamina K e/o una somministrazione di vitamina K.

- Se prende un antagonista della vitamina K (come il warfarin) può avere un maggior rischio di formazione di coaguli di sangue. In tal caso, il trattamento con Pronativ può aumentare il rischio.
- Se ha un deficit congenito di uno dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K, deve usare, quando disponibile, lo specifico fattore della coagulazione.
- In caso di reazioni allergiche o di tipo anafilattico, il suo dottore interromperà immediatamente l'infusione e le somministrerà un appropriato trattamento.
- Quando le viene somministrato Pronativ (in particolare se le viene somministrato abitualmente) è soggetto al rischio di trombosi o di coagulazione intravascolare disseminata (malattia grave con coagulazioni diffuse in tutto il corpo). Presti attenzione ai primi segni o sintomi di coagulazione intravascolare o di trombosi. Questo è particolarmente importante se soffre di malattie coronariche o di malattie del fegato, se è in procinto di subire una operazione chirurgica, oltre che nel caso in cui Pronativ è somministrato a bambini molto piccoli.
- Non sono disponibili dati sull'uso di Pronativ in caso di sanguinamenti perinatali per deficienza di vitamina K nel neonato.

Sicurezza virale

- Quando i medicinali vengono preparati a partire dal sangue umano o dal plasma, vengono messe in atto alcune misure al fine di evitare il passaggio di infezioni nei pazienti. Queste includono un'attenta selezione dei donatori del sangue e del plasma per essere sicuri che quelli a rischio di essere portatori di infezioni siano esclusi, lo screening di ogni singola donazione e dei pool di plasma per la rilevazione di virus/infezioni. I produttori di questi prodotti inoltre includono nel processo produttivo dei medicinali derivati dal sangue o dal plasma procedimenti per l'inattivazione/rimozione dei virus. Malgrado ciò, quando si somministrano prodotti medicinali preparati a partire da sangue o plasma umano, non si può escludere totalmente la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò è valido anche per virus non conosciuti o nuovi o per altri tipi di infezioni.

Le misure intraprese sono considerate efficaci contro i virus capsulati quali virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV) e dell'epatite C (HCV). Le misure intraprese possono avere un'efficacia limitata contro virus non capsulati quali i virus dell'epatite A (HAV) ed il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può risultare grave nelle donne in gravidanza (infezione fetale) e per quei pazienti con il sistema immunitario depresso o che soffrono di alcuni tipi di anemia (come anemia falciforme o anemia emolitica). Si raccomanda vivamente che sia registrato nome e numero di lotto del prodotto ogni volta che Lei riceve una dose di Pronativ, in modo da mantenere una tracciabilità dei lotti usati.

- Si raccomanda anche una idonea vaccinazione (contro l'epatite A e B) se si è regolarmente/ripetutamente trattati con prodotti del complesso protrombinico umano derivati da plasma.

Bambini e adolescenti

Non ci sono dati disponibili sull'uso di Pronativ nei bambini e negli adolescenti.

Altri medicinali e Pronativ

Pronativ non deve essere miscelato con altri medicinali.

Pronativ blocca l'effetto del trattamento con gli antagonisti della vitamina K (come il warfarin), ma non sono note interazioni con altri medicinali.

Pronativ può alterare i risultati dei test della coagulazione che sono sensibili all'eparina.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Pronativ deve essere preso durante la gravidanza e l'allattamento solo in caso di necessità inequivocabilmente documentata. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono noti effetti di Pronativ sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Pronativ

- L'eparina può causare reazioni allergiche e ridurre il numero delle cellule del sangue con possibili ripercussioni sul sistema della coagulazione. Pazienti con precedenti di reazioni allergiche indotte da eparina devono evitare l'uso di medicinali contenenti eparina.
- Questo medicinale contiene 75 – 125 mg (flaconcino da 500 UI) o 150 – 250 mg (flaconcino da 1000 UI) di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale a 3,8 – 6,3 % o 7,5 - 12,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. COME USARE PRONATIV

Il trattamento con Pronativ deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico specialista nel trattamento dei disordini della coagulazione.

- Per prima cosa la polvere deve essere sciolta nell'acqua per preparazioni iniettabili
- Poi la soluzione deve essere **iniettata in vena** (*via di somministrazione endovenosa*)

La quantità di Pronativ che deve essere somministrata e la durata del trattamento dipendono:

- dalla gravità della sua malattia,
- dalla sede e dalla entità dell'emorragia,
- dalle sue condizioni generali.

Se prende più Pronativ di quanto deve

In caso di sovradosaggio, maggiore è il rischio di sviluppare:

- complicanze della coagulazione (come infarto cardiaco e coaguli nelle vene o nei polmoni)
- coagulazione intravascolare disseminata (una malattia grave nella quale si formano coaguli in tutto il corpo).

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

Coaguli nei vasi sanguigni.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

Ansia, aumento della pressione sanguigna, sintomi simili all'asma, tosse con sangue, sangue dal naso, bruciore alla sede d'iniezione, coaguli nel dispositivo.

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)

Possono manifestarsi reazioni di tipo allergico.

E' stato osservato un aumento transitorio nei risultati delle analisi del fegato (transaminasi).

I pazienti trattati con Pronativ per la terapia sostitutiva possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) che inibiscono uno qualunque dei fattori della coagulazione contenuti nel farmaco. Se si formano questi inibitori, la terapia sostitutiva non sarà del tutto efficace.

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000)

È stato osservato aumento di temperatura corporea (febbre)

Esiste il rischio di formazione di coaguli del sangue a seguito di somministrazione di questo medicinale.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Grave reazione allergica e shock, ipersensibilità, tremore, insufficienza cardiaca, aumento della frequenza cardiaca, insufficienza circolatoria, calo della pressione sanguigna, insufficienza respiratoria, difficoltà a respirare, nausea, orticaria, eruzione cutanea, brividi.

La presenza dell'eparina nel prodotto può causare un'improvvisa caduta nel numero delle piastrine nel sangue. Questa è una reazione allergica denominata "trombocitopenia di tipo II indotta da eparina".

In rari casi, in pazienti che non avevano mai manifestato precedentemente reazioni di ipersensibilità all'eparina, questa caduta nella conta delle piastrine può manifestarsi 6-14 giorni dopo l'inizio del trattamento. In pazienti che avevano mostrato in precedenza reazioni di ipersensibilità all'eparina, questa alterazione può comparire già poche ore dopo l'inizio del trattamento.

Il trattamento con Pronativ deve essere immediatamente interrotto nei pazienti che manifestano queste reazioni allergiche.

Questi pazienti non devono più essere trattati in futuro con medicinali contenenti eparina.

Per informazioni sulla sicurezza virale vedere il paragrafo 2.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo :

<http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. COME CONSERVARE PRONATIV

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

La polvere deve essere disciolta immediatamente prima dell'iniezione. La stabilità della soluzione è stata dimostrata per un massimo di 8 ore alla temperatura di +25°C. Tuttavia, per prevenire una contaminazione, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente e in una sola occasione.

6. CONTENUTO DELLA CONFEZIONE E ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Pronativ, per flaconcino e dopo ricostituzione con 20 mL (500 UI) o 40 mL (1000 UI) di solvente

- I principi attivi sono:

Nome del principio attivo	Pronativ Quantità per flaconcino da 500 UI	Pronativ Quantità per flaconcino da 1000 UI	Pronativ Quantità per mL di soluzione ricostituita
Proteine totali:	260 – 820 mg	520 - 1640 mg	13 - 41 mg/mL
Principi attivi			
Fattore II della coagulazione del plasma umano	280 – 760 UI	560 - 1520 UI	14 - 38 UI/mL
Fattore VII della coagulazione del plasma umano	180 – 480 UI	360 - 960 UI	9 - 24 UI/mL
Fattore IX della coagulazione del plasma umano	500 UI	1000 UI	25 UI/mL
Fattore X della coagulazione del plasma umano	360 – 600 UI	720 - 1200 UI	18 - 30 UI/mL
Altri principi attivi			
Proteina C	260 – 620 UI	520 - 1240 UI	13 - 31 UI/mL
Proteina S	240 – 640 UI	480 - 1280 UI	12 - 32 UI/mL

L'attività specifica del prodotto è di $\geq 0,6$ UI/mg, espressa come attività del Fattore IX.

Gli altri componenti sono:

eparina, tri-sodio citrato diidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Pronativ e contenuto della confezione

Pronativ si presenta come polvere e solvente per soluzione per infusione; è una polvere o massa solida friabile, igroscopica, di colore bianco o leggermente colorato, contenuta in un flaconcino di vetro. Il solvente è acqua per preparazioni iniettabili, fornita in un flaconcino di vetro. La soluzione ricostituita è limpida o leggermente opalescente e può essere colorata.

Pronativ viene venduto in una confezione contenente:

- 1 flaconcino di polvere per soluzione per infusione.
- 1 flaconcino di solvente di acqua per preparazioni iniettabili
- 1 set di trasferimento Nextaro®

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Octapharma Italy SpA
Via Cisanello 145
56124 Pisa - Italia

Per ogni ulteriore informazione su questo medicinale si prega di contattare il Rappresentante locale del Titolare della autorizzazione alla immissione in commercio.

Produttore responsabile del rilascio lotti

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.
Oberlaaer Str. 235
1100 Vienna
Austria

Octapharma Lingolsheim S.A.S.
72 Rue du Maréchal Foch
67380 Lingolsheim
Francia

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio economico europeo con le seguenti denominazioni:

Octaplex:

Austria, Belgio, Bulgaria, Croazia, Cipro, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Islanda, Irlanda, Latvia, Lituania, Lussemburgo, Olanda, Norvegia, Polonia, Portogallo, Repubblica di Slovenia, Repubblica Slovacca, Spagna, Regno Unito.

Ocplex:

Repubblica Ceca, Svezia.

Pronativ

Italia e Romania.

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:

LE INFORMAZIONI SEGUENTI SONO DESTINATE ESCLUSIVAMENTE AI MEDICI O AGLI OPERATORI SANITARI

Informazioni generali su come usare Pronativ sono contenute nel paragrafo 3.

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari.

Istruzioni per il Trattamento

Si prega di leggere tutte le istruzioni e seguirle attentamente!

Durante la procedura qui di seguito descritta, devono essere mantenute le condizioni di sterilità!

Il prodotto si ricostituisce rapidamente a temperatura ambiente.

La soluzione ricostituita deve essere limpida o leggermente opalescente.

Non usare soluzioni torbide o con depositi.

Prima della somministrazione, i prodotti ricostituiti devono essere ispezionati visivamente per la presenza di particolati e modifica del colore.

Dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere usata immediatamente.

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto devono essere smaltiti in conformità alle leggi vigenti.

Dosaggio

Emorragie e profilassi di emorragie durante il trattamento con antagonisti della vitamina K:

La dose dipende dal valore del Rapporto Normalizzato Internazionale (INR) prima del trattamento e dal valore INR che si intende raggiungere. Nella seguente tabella vengono fornite dosi approssimative di trattamento (mL/kg di peso corporeo del prodotto ricostituito) richieste per normalizzare l'INR ($\leq 1,2$ in 1 ora) in base a differenti livelli iniziali di INR.

INR Iniziale	2 – 2,5	2,5 – 3	3 – 3,5	> 3,5
Dose approssimata (mL Pronativ/kg di peso corporeo)*	0,9 – 1,3	1,3 – 1,6	1,6 – 1,9	> 1,9

*La singola dose non deve eccedere 3.000 UI (=120 mL di Pronativ).

Poiché queste raccomandazioni si basano su osservazioni empiriche e il recupero e la durata degli effetti possono variare, è indispensabile monitorare l'INR durante il trattamento.

Sanguinamenti e proflassi peri-operatoria di emorragie in caso di deficienza congenita dei fattori II e X della coagulazione, dipendenti dalla vitamina K, quando non è disponibile un prodotto con lo specifico fattore della coagulazione:

Il calcolo della dose terapeutica necessaria si basa sull'osservazione empirica che approssimativamente 1 UI del fattore II o del fattore X per kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore plasmatico II o del fattore plasmatico X rispettivamente di 0,02 e 0,017 UI/mL.

Fig. 3

- Unità necessarie = peso corporeo (kg) x l'aumento desiderato del fattore X (UI/mL) x 60
- dove 60 (mL/kg) è il reciproco del recupero stimato.
- Dosaggio richiesto per il fattore II:
- Unità necessarie = peso corporeo (kg) x l'aumento desiderato del fattore II (UI/mL) x 50

Se il recupero individuale è noto, questo valore deve essere usato per il calcolo.

Istruzioni per la ricostituzione:

1. Se necessario, portare a temperatura ambiente il solvente (acqua per preparazioni iniettabili) e la polvere nei flaconcini chiusi. Tale temperatura deve essere mantenuta durante la ricostituzione.
Se viene usato il riscaldamento a bagnomaria, si deve aver cura che l'acqua non venga a contatto con i tappi in gomma o con le capsule dei flaconi. La temperatura del bagnomaria non deve superare i 37°C.
2. Rimuovere le capsule a strappo dai flaconcini della polvere e del solvente e disinfettare i tappi in gomma in modo appropriato.
3. Staccare il coperchio dall'involucro esterno del Nextaro®.

Collocare il flaconcino del solvente su una superficie piana e tenerlo saldamente. Senza asportare l'involucro esterno, posizionare la parte blu del Nextaro® sulla parte superiore del flaconcino di solvente e premere con decisione verso il basso fino a bloccarlo (Fig. 1). Non ruotare i componenti durante questa procedura! Mantenendo il flaconcino di solvente, asportare con delicatezza l'involucro esterno dal Nextaro®, facendo attenzione a lasciare il Nextaro® saldamente attaccato al flaconcino di solvente (Fig. 2).

4. Poggiare il flaconcino della polvere su una superficie piana e tenerlo saldamente. Afferrare il flaconcino del solvente con il Nextaro® attaccato e capovolgerlo. Posizionare la parte bianca del connettore Nextaro® sulla parte superiore del flaconcino con la polvere e premere con decisione verso il basso fino a bloccarlo (Fig. 3). Non ruotare i componenti durante questa procedura! Il solvente passerà automaticamente nel flaconcino di polvere.

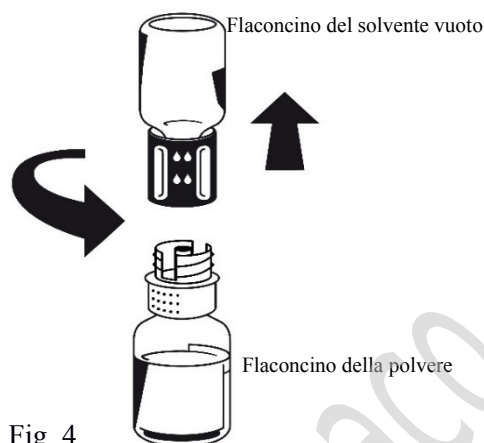


Fig. 4

5. Con entrambi i flaconcini ancora attaccati, agitare delicatamente il flaconcino della polvere fino a quando il prodotto è disciolto. A temperatura ambiente, Pronativ si scioglie velocemente sino a diventare una soluzione da incolore ad azzurrognola chiara. Svitare il Nextaro® in due parti (Fig. 4).

Smaltire il flaconcino vuoto del solvente con la parte blu del Nextaro®.

Non usare la preparazione se il concentrato non si dissolve completamente o si forma un aggregato.

Istruzioni per l'infusione:

Come misura precauzionale, prima e durante l'infusione misurare la frequenza del polso del paziente. Se si manifesta un marcato aumento della frequenza del polso ridurre la velocità di infusione o interrompere la somministrazione.

1. Collegare una siringa da 20 mL (per 500 UI) o 40 mL (per 1000 UI) alla porta luer lock della parte bianca del Nextaro®. Ruotare il flaconcino a testa in giù e aspirare la soluzione nella siringa. Una volta che la soluzione è stata trasferita, tenere saldamente lo stantuffo della siringa (tenendolo rivolto verso il basso) e rimuovere la siringa dal Nextaro®. Smaltire il Nextaro® e il flaconcino vuoto.
2. Disinfettare in modo appropriato l'area di inoculo.
3. Iniettare lentamente la soluzione per via endovenosa: inizialmente 1 mL per minuto, e non più velocemente di 2 – 3 mL per minuto.

Non deve fluire sangue nella siringa, a causa del rischio di formazione di coaguli di fibrina. Il Nextaro® è solamente per uso singolo.