

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROPLEX

600 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: complesso protrombinico umano

PROPLEX è una polvere per soluzione per uso endovenoso. Ogni flaconcino contiene nominalmente le seguenti UI di fattori della coagulazione umani.

	Per flaconcino UI	Dopo la ricostituzione in 20 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili UI/ml
Fattore II della coagulazione umano	450 – 850	22,5 – 42,5
Fattore VII della coagulazione umano	500	25
Fattore IX della coagulazione umano	600	30
Fattore X della coagulazione umano	600	30

Il contenuto totale di proteine per flaconcino è di 300 - 750 mg. L'attività specifica del prodotto è di almeno 0,6 UI/mg, rispetto all'attività del fattore IX.

Un flaconcino contiene almeno 400 UI di proteina C, co-purificata con i fattori della coagulazione del sangue.

L'attività (UI) di fattore IX è stata determinata con il test di coagulazione one-step, descritto nella Farmacopea Europea, che è calibrato secondo lo standard internazionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i concentrati di fattore IX.

L'attività (UI) di fattore II, di fattore VII e di fattore X è stata determinata mediante il test cromogenico, descritto nella Farmacopea Europea, che è calibrato secondo gli standard internazionali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i concentrati di fattore II, di fattore VII e di fattore X.

L'attività (UI) di proteina C è stata determinata mediante il test cromogenico, descritto nella Farmacopea Europea, che è calibrato secondo lo standard internazionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i concentrati di proteina C.

Eccipienti con effetto noto:

PROPLEX contiene 81,7 mg di sodio per flaconcino. Inoltre, ogni flaconcino contiene eparina sodica (max. 0,5 UI/UI di fattore IX).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: polvere liofilizzata o sostanza secca compatta di colore da bianco a giallo chiaro.
Solvente: Acqua sterile per preparazioni iniettabili.

Dopo la ricostituzione, il valore di pH della soluzione è compreso tra 6,5 e 7,5 e la osmolalità non deve essere inferiore a 240 mosm/kg. La soluzione è limpida o leggermente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del sanguinamento e profilassi peri-operatoria del sanguinamento nei pazienti con deficit acquisito dei fattori della coagulazione del complesso protrombinico, quale il deficit causato dal trattamento con antagonisti della vitamina K o in caso di sovradosaggio di antagonisti della vitamina K, quando è necessaria una rapida correzione del deficit.

Trattamento e profilassi peri-operatoria delle emorragie in presenza di deficit congenito di fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K, quando il concentrato del fattore della coagulazione specifico purificato non è disponibile.

PROPLEX è indicato nei pazienti adulti. I dati pediatrici disponibili sono insufficienti per raccomandare la somministrazione di PROPLEX nei bambini.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Di seguito sono riportate solo linee guida generali per la somministrazione, fatta eccezione per la terapia del sanguinamento e la profilassi peri-operatoria del sanguinamento durante il trattamento con antagonisti della vitamina K.

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della coagulazione.

Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del disturbo della coagulazione, dalla posizione e dall'entità del sanguinamento e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il dosaggio e la frequenza di somministrazione devono essere calcolati individualmente per ogni singolo paziente. Gli intervalli di somministrazione devono essere regolati in base alla diversa emivita di circolazione dei vari fattori della coagulazione contenuti nel complesso protrombinico (vedere paragrafo 5.2).

I dosaggi necessari per ogni singolo paziente possono essere definiti solo in base a regolari determinazioni dei livelli plasmatici individuali dei fattori della coagulazione interessati o con il test globale del livello del complesso protrombinico (ad es. valore del tempo di Quick, INR, tempo di protrombina) e il monitoraggio continuo delle condizioni cliniche del paziente.

In caso di interventi chirurgici maggiori è essenziale un attento monitoraggio della terapia sostitutiva mediante dei test della coagulazione (test per gli specifici fattori della coagulazione e/o test globali dei livelli del complesso protrombinico).

Sanguinamento e profilassi peri-operatoria del sanguinamento durante il trattamento con antagonisti della vitamina K:

In caso di gravi emorragie o prima di interventi chirurgici ad alto rischio di sanguinamento, si deve mirare a raggiungere valori nella norma (valore del tempo di Quick del 100%, INR 1,0).

Si applica la seguente regola generale: 1 UI di fattore IX/kg di peso corporeo aumenta il valore del tempo di Quick di circa l'1%.

Se la somministrazione di PROPLEX è basata sul valore INR, la dose dipenderà dal valore di INR prima del trattamento e dal valore target di INR.

Il dosaggio riportato nella seguente tabella deve essere seguito in accordo alla raccomandazione presente nella pubblicazione di Makris et al 2001¹.

Dosaggio di PROPLEX secondo il valore iniziale di INR	
INR	dose UI/kg (le UI sono riferite al fattore IX)
2,0-3,9	25
4,0-6,0	35
>6,0	50

La correzione della compromissione dell'emostasi indotta dall'antagonista della vitamina K, persiste approssimativamente per 6-8 ore. Tuttavia, gli effetti dovuti alla vitamina K, se somministrata simultaneamente, sono generalmente raggiunti entro le 4-6 ore. Quindi, il trattamento ripetuto con il complesso protrombinico umano non è generalmente richiesto quando la vitamina K è stata somministrata.

Poiché queste sono raccomandazioni empiriche e il recupero e la durata dell'effetto possono variare, è obbligatorio il monitoraggio del valore di INR durante il trattamento.

Sanguinamento e profilassi peri-operatoria in caso di deficit congenito di uno qualsiasi dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K, quando non è disponibile un prodotto con il fattore della coagulazione specifico:

Il calcolo della dose richiesta per trattamento si basa sul risultato empirico secondo il quale approssimativamente 1 UI di fattore IX per kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore IX plasmatico di circa 0,015 UI/ml; e 1 UI di fattore VII per kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore VII plasmatico di circa 0,024 UI/ml. Una UI di fattore II o X per kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore II o X nel plasma di circa 0,021 UI/ml.²

La dose di uno specifico fattore somministrato è espressa in unità internazionali (UI), relative all'attuale standard dell'OMS per ogni fattore. L'attività nel plasma di un fattore della coagulazione specifico è espressa o come percentuale (rispetto al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (rispetto allo standard internazionale per i concentrati di fattori specifici).

Una Unità Internazionale (UI) di attività di un fattore della coagulazione è equivalente alla quantità in un ml di plasma umano normale.

Ad esempio, il calcolo della dose richiesta di fattore X si basa sul risultato empirico che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore X per kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore X plasmatico di 0,017 UI/ml. Il dosaggio necessario si determina utilizzando la seguente formula:

Unità richieste = peso corporeo (kg) x aumento desiderato di fattore X (UI/ml) x 60
dove 60 (ml/kg) è il reciproco del recupero stimato.

Se è noto il valore del recupero individuale tale valore deve essere utilizzato per il calcolo.

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

2 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.

Massima dose singola:

Per correggere il valore di INR non è necessario superare la dose di 50 UI/Kg. Se la gravità del sanguinamento richiede una dose più elevata il rischio/beneficio deve essere valutato dal medico curante.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'uso di PROPLEX in pazienti pediatrici non sono state stabilite nel corso di studi clinici.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso

PROPLEX deve essere somministrato lentamente per via endovenosa. Si raccomanda di non somministrare più di 2 ml al minuto (60 UI/min).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Allergia nota all'eparina o anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Consultare un medico specialista con esperienza nel trattamento dei disordini della coagulazione.

Nei pazienti con deficit acquisito di fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K (ad es. quello indotto dal trattamento con antagonisti della vitamina K) PROPLEX deve essere utilizzato solo quando è necessaria una rapida correzione dei livelli del complesso protrombinico, come in caso di un sanguinamento grave o di un intervento chirurgico di emergenza. In altri casi, di solito è sufficiente una riduzione dei dosaggi dell'antagonista della vitamina K e/o la somministrazione di vitamina K.

I pazienti trattati con un antagonista della vitamina K possono presentare uno stato latente di ipercoagulabilità che può essere aggravato dall'infusione di complesso protrombinico umano.

Nel deficit congenito di uno qualsiasi dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K, deve essere usato, quando disponibile, un prodotto a base dello specifico fattore della coagulazione.

Con PROPLEX sono state segnalate reazioni da ipersensibilità di tipo allergico, tra cui reazioni anafilattiche e shock anafilattico.

Qualora si verifichi una reazione allergica o di tipo anafilattico, l'iniezione/infusione deve essere interrotta immediatamente. In caso di shock, deve essere messo in atto il trattamento medico standard per tale condizione.

Tromboembolismo, CID, Fibrinolisi

Quando pazienti con deficit congenito o acquisito sono trattati con concentrati di complesso protrombinico umano, tra cui PROPLEX, specialmente con dosi ripetute, esiste il rischio di trombosi e di coagulazione intravascolare disseminata (CID).

Con PROPLEX sono stati segnalati eventi tromboembolici arteriosi e venosi, tra cui infarto miocardico, accidente cerebrovascolare (ad es. ictus), embolia polmonare e CID.

Il rischio può essere maggiore nel trattamento di un deficit isolato di fattore VII, dal momento che gli altri fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K, che hanno emivita più lunga, possono accumularsi raggiungendo livelli considerevolmente più elevati del normale.

I pazienti ai quali vengono somministrati concentrati di complesso protrombinico umano devono essere monitorati attentamente per individuare segni e sintomi di coagulazione intravascolare o trombosi. A causa del rischio di complicazioni tromboemboliche, deve essere messo in atto un monitoraggio particolarmente accurato quando i concentrati di complesso protrombinico vengono somministrati a

- pazienti con anamnesi di cardiopatia coronarica,
- pazienti affetti da epatopatia,
- pazienti in fase pre o post-operatoria,
- neonati, o
- altri pazienti a rischio di eventi tromboembolici o coagulazione intravascolare disseminata.

In ognuna di queste situazioni, il beneficio potenziale del trattamento deve essere considerato in rapporto al rischio di queste complicazioni.

Sicurezza virale

Misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di medicinali preparati dal sangue o dal plasma umano includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per specifici indicatori di infezione e l'inclusione di passaggi di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus.

Ciononostante, quando vengono somministrati medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di contrarre malattie infettive dovute alla trasmissione di agenti infettivi non può essere esclusa completamente. Ciò riguarda anche virus sconosciuti o emergenti o altri agenti patogeni.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus capsulati quali HIV, HBV e HCV e per il virus non capsulato HAV.

Le misure adottate possono avere un'efficacia limitata per i virus non capsulati, quale il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti con immunodeficienza o aumentata eritropoiesi (ad es. anemia emolitica).

Deve essere presa in considerazione una adeguata vaccinazione (epatite A e B) per i pazienti sottoposti a trattamento regolare/ripetuto con prodotti a base di sangue o plasma umano.

Sodio

Questo medicinale contiene 81,7 mg di sodio per flaconcino o 0,14 mg di sodio per Unità Internazionale equivalente al 4,1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Eparina

L'eparina può causare reazioni allergiche e la diminuzione degli eritrociti, che può alterare il sistema di coagulazione del sangue. I pazienti con anamnesi di reazioni allergiche indotte dall'eparina devono evitare l'uso di medicinali contenenti eparina.

Popolazione pediatrica:

I dati disponibili sono insufficienti per raccomandare la somministrazione di PROPLEX nei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I prodotti a base di complesso protrombinico umano neutralizzano gli effetti del trattamento con antagonisti della vitamina K.

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Interferenza con test biologici:

Quando si effettuano test di coagulazione che sono sensibili all'eparina in pazienti trattati con dosi elevate di complesso protrombinico umano, va tenuto conto del contenuto di eparina del prodotto somministrato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gli effetti di PROPLEX sulla fertilità non sono stati stabiliti nel corso di studi clinici controllati.

Non è stata stabilita la sicurezza del complesso protrombinico umano per l'uso in gravidanza e durante l'allattamento.

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di PROPLEX nelle donne in gravidanza o in allattamento.

Gli studi condotti su animali non sono idonei a valutare la sicurezza riguardo la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Pertanto, durante la gravidanza e l'allattamento, PROPLEX deve essere somministrato solo se chiaramente indicato.

Vedere paragrafo 4.4 per informazioni sul rischio di infezione da Parvovirus B19 nelle donne in gravidanza.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati eseguiti studi circa gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La terapia sostitutiva con concentrati di complesso protrombinico umano, compresa la terapia con PROPLEX, può determinare la formazione di anticorpi circolanti che inibiscono uno o più fattori del complesso protrombinico umano. In caso di insorgenza di tali inibitori, questa condizione si manifesterà come una insufficiente risposta clinica.

Esiste il rischio di episodi tromboembolici, in seguito a somministrazione del complesso protrombinico umano (vedere paragrafo 4.4).

Per la sicurezza nei confronti degli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Tabella delle reazioni avverse

L'infarto miocardico acuto, la trombosi venosa e la piressia indicati nella tabella delle reazioni avverse riportata di seguito sono stati segnalati in uno studio clinico condotto con PROPLEX usato come antidoto del sovradosaggio degli anticoagulanti orali in pazienti (n=61) con deficit acquisito di fattori della coagulazione del complesso protrombinico (II, VII, IX, X). Le altre reazioni avverse incluse nella tabella sono state segnalate solo nell'esperienza post-marketing e la categoria di frequenza è stata assegnata in modo statistico in base all'ipotesi che ciascuna reazione avversa avrebbe potuto verificarsi nello studio clinico con 61 pazienti.

Le reazioni avverse al trattamento con PROPLEX sono classificate secondo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (Versione 15.1). All'interno di ciascun gruppo di frequenze, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Effetto indesiderato	Frequenza
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Coagulazione intravascolare disseminata Comparsa di inibitori a uno o più fattori del complesso protrombinico (fattori II, VII, IX, X)	Comune
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Shock anafilattico Reazione anafilattica Ipersensibilità	Comune
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Accidente cerebrovascolare Cefalea	Comune
<i>Patologie cardiache</i>	Insufficienza cardiaca Infarto miocardico acuto** Tachicardia	Comune
<i>Patologie vascolari</i>	Trombosi arteriosa Trombosi venosa** Ipotensione Rossore	Comune
<i>Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche</i>	Embolia polmonare Dispnea Sibilo	Comune
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Vomito Nausea	Comune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Orticaria Rash eritematoso Prurito	Comune
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Sindrome nefrosica	Comune
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Piressia**	Comune

Sviluppo in pazienti con deficit congenito di fattori

**Segnalato dallo studio clinico

Reazioni di classe

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: Angioedema, Parestesia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: Reazione in sede di infusione

Patologie del sistema nervoso: Letargia

Disturbi psichiatrici: Irrequietezza

Popolazione pediatrica

Per informazioni sulla popolazione pediatrica vedere quanto riportato al paragrafo 4.2.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web:

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

4.9 Sovradosaggio

L'impiego di dosi elevate di prodotti a base di fattori del complesso protrombinico umano è stato associato a casi di infarto miocardico, coagulazione intravascolare disseminata, trombosi venosa ed embolia polmonare. Di conseguenza, in caso di sovradosaggio, il rischio di sviluppare complicazioni tromboemboliche o coagulazione intravascolare disseminata è aumentato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattori della coagulazione del sangue IX, II, VII e X in associazione, codice ATC: B02BD01

I fattori della coagulazione del sangue II, VII, IX e X sono sintetizzati nel fegato con l'aiuto della vitamina K e sono comunemente detti complesso protrombinico.

Il fattore VII è lo zimogeno della serina-proteasi attiva fattore VIIa, attraverso la quale si innesca la via estrinseca della coagulazione del sangue. Il complesso fattore tissutale/fattore VIIa attiva i fattori della coagulazione X e IX, dando luogo alla formazione dei fattori IXa e Xa. Con l'ulteriore attivazione della cascata della coagulazione, la protrombina (fattore II) viene attivata e trasformata in trombina. Mediante l'azione della trombina, il fibrinogeno è convertito in fibrina, che dà luogo alla formazione del coagulo. La normale formazione della trombina è anche di vitale importanza per la funzione piastrinica come parte dell'emostasi primaria.

Un deficit isolato grave di fattore VII porta ad una ridotta formazione di trombina e ad una predisposizione al sanguinamento per la ridotta formazione di fibrina e per la ridotta emostasi primaria. Il deficit isolato di fattore IX è una delle classiche emofilie (emofilia B). Un deficit isolato di fattore II o di fattore X è molto raro, ma in forma grave causa una tendenza al sanguinamento simile a quella che si osserva nell'emofilia classica.

Il deficit acquisito dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K si verifica durante il trattamento con antagonisti della vitamina K. Se il deficit diventa grave, ne consegue una grave tendenza al sanguinamento, caratterizzata da sanguinamenti retroperitoneali o cerebrali piuttosto che da emorragie muscolari e articolari. Anche una grave insufficienza epatica determina una marcata riduzione dei livelli dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K e una tendenza al sanguinamento di rilevanza clinica, che, tuttavia, è un fenomeno spesso complesso per la contemporanea presenza di coagulazione intravascolare di basso grado, di bassi livelli di piastrine, di deficit di inibitori della coagulazione e di disturbi della fibrinolisi.

La somministrazione di concentrati di complesso protrombinico umano determina un aumento dei livelli plasmatici dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K e può correggere temporaneamente il difetto della coagulazione di pazienti con deficit di uno o più di questi fattori.

Popolazione pediatrica

I dati disponibili sono insufficienti per raccomandare la somministrazione di PROPLEX nei bambini.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Fattore della coagulazione	Emivita
Fattore II	40 - 60 ore
Fattore VII	3 - 5 ore
Fattore IX	16 - 30 ore
Fattore X	30 - 60 ore

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I fattori del complesso protrombinico umano (in un concentrato) sono componenti normali del plasma umano e si comportano come fattori della coagulazione endogeni.

Poiché dosi più elevate determinano un sovraccarico di volume, la valutazione della tossicità dopo somministrazione singola non ha significato.

Non è possibile condurre studi di tossicità dopo somministrazione ripetuta negli animali, poiché si verifica interferenza dovuta allo sviluppo di anticorpi verso le proteine eterologhe.

Poiché i fattori della coagulazione umani non sono considerati cancerogeni o mutageni, non è stato ritenuto necessario condurre studi sperimentali, in particolare in specie eterologhe.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:	Sodio cloruro Sodio citrato diidrato Eparina sodica 0,2-0,5 UI/UI di fattore IX Antitrombina III 15 - 30 UI per flaconcino (0,75 - 1,5 UI/ml)
Solvente:	Acqua sterile per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6. Per la ricostituzione è necessario utilizzare esclusivamente il set di ricostituzione contenuto nella confezione e per la iniezione/infusione è necessario utilizzare esclusivamente il set di iniezione/infusione fornito in quanto il trattamento può fallire conseguentemente all'adsorbimento del fattore della coagulazione alla superficie interna di alcuni dispositivi per iniezione/infusione.

Come per tutti i preparati contenenti fattori della coagulazione, l'efficacia e la tollerabilità di questo medicinale possono essere compromesse dalla miscelazione con altri medicinali. È consigliabile risciacquare un accesso venoso comune con soluzione salina isotonica prima e dopo la somministrazione di PROPLEX.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Entro il periodo di validità indicato, il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (max 25°C) per un singolo periodo della durata massima di sei mesi. L'inizio e la fine del periodo di conservazione a temperatura ambiente devono essere registrati sulla confezione. Dopo la conservazione a temperatura ambiente, PROPLEX non deve essere rimesso in frigorifero (2°C - 8°C), ma deve essere usato entro sei mesi o smaltito.

La stabilità chimica e fisica in corso d'uso è stata dimostrata per tre ore a una temperatura di 20 - 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, PROPLEX deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione perché il preparato non contiene conservanti. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in corso d'uso e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore. La soluzione pronta all'uso non deve essere rimessa in frigorifero.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La polvere è fornita in flaconcini di vetro incolore dalla superficie trattata (classe idrolitica II) e il solvente in flaconcini di vetro incolore dalla superficie trattata (classe idrolitica I). Entrambi i flaconcini del prodotto e del solvente sono chiusi con tappi di gomma butilica.

Contenuto della confezione

- 1 flaconcino di PROPLEX polvere per soluzione iniettabile
- 1 flaconcino di acqua sterile per preparazioni iniettabili da 20 ml

1 set triplo (ago da sfiato, ago a farfalla e ago monouso), 1 ago filtro, 1 ago di trasferimento

Dimensione della confezione

1 x 600 UI

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la ricostituzione, usare solo il set di ricostituzione in dotazione nella confezione.

PROPLEX deve essere ricostituito solo immediatamente prima della somministrazione. La soluzione è chiara o lievemente opalescente. Le soluzioni torbide o che presentano depositi devono essere smaltite.

Ricostituzione della polvere per soluzione iniettabile:

Usare una tecnica asettica.

1. Scaldare il flaconcino ancora chiuso contenente il solvente (acqua sterile per preparazioni iniettabili) a temperatura ambiente o corporea (massimo 37°C).
2. Togliere i cappucci di protezione dal flaconcino della polvere e dal flaconcino del solvente (Fig. A) e pulire i tappi di gomma di entrambi i flaconcini.
3. Togliere la copertura di protezione da un'estremità dall'ago di trasferimento in dotazione esercitando un movimento rotatorio, quindi inserire l'ago attraverso il tappo di gomma del flaconcino del solvente (Fig. B e C).
4. Togliere la copertura di protezione dall'altra estremità dell'ago di trasferimento facendo attenzione a non toccare l'estremità esposta.
5. Capovolgere il flaconcino del solvente sopra il flaconcino della polvere e inserire l'estremità dell'ago di trasferimento attraverso il tappo di gomma del flaconcino della polvere (Fig. D). Il solvente verrà aspirato per effetto del vuoto nel flaconcino della polvere.
6. Scollegare i due flaconcini estraendo l'ago di trasferimento, insieme al flaconcino del solvente, dal flaconcino della polvere (Fig. E). Agitare delicatamente il flaconcino della polvere per accelerare la dissoluzione.
7. Quando la polvere è completamente dissolta, inserire l'ago da sfiato in dotazione (Fig. F) e la schiuma eventualmente formatasi si dissolverà. Estrarre l'ago da sfiato.

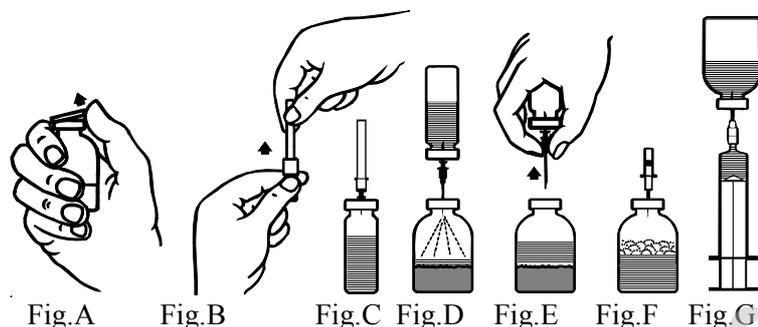
Iniezione/infusione:

Usare una tecnica asettica.

Prima della somministrazione, la soluzione ricostituita deve sempre essere controllata visivamente per rilevare particelle in sospensione o colorazione anomala.

1. Togliere la copertura di protezione da un'estremità dall'ago filtro in dotazione esercitando un movimento rotatorio, quindi inserire l'ago in una siringa sterile monouso. Aspirare la soluzione nella siringa (Fig. G).

2. Scollegare l'ago filtro dalla siringa e somministrare lentamente la soluzione per via endovenosa (velocità massima di infusione/iniezione: 2 ml al minuto).



Dopo la somministrazione, eliminare tutti gli aghi aperti, insieme alla siringa e/o il set di infusione nella scatola del prodotto, per evitare di mettere a rischio altre persone.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043304017 - "600 UI/20 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile" 1 flaconcino di polvere + 1 flaconcino di solvente + kit per iniezione

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 maggio 2015
Data del rinnovo più recente: 14 marzo 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROPLEX

500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: complesso protrombinico umano

PROPLEX è una polvere per soluzione per uso endovenoso. Ogni flaconcino contiene nominalmente le seguenti UI di fattori della coagulazione umani.

	Per flaconcino [UI]	Dopo la ricostituzione in 17 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili [UI/ml]
Fattore II della coagulazione umano	375 - 708	22,5 – 42,5
Fattore VII della coagulazione umano	417	25
Fattore IX della coagulazione umano	500	30
Fattore X della coagulazione umano	500	30

Il contenuto totale di proteine per flaconcino è di 250 - 625 mg. L'attività specifica del prodotto è di almeno 0,6 UI/mg, rispetto all'attività del fattore IX.

Un flaconcino contiene almeno 333 UI di proteina C, co-purificata con i fattori della coagulazione del sangue.

L'attività (UI) di fattore IX è stata determinata con il test di coagulazione one-step descritto nella Farmacopea Europea, che è calibrato secondo lo standard internazionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i concentrati di fattore IX.

L'attività (UI) di fattore II, di fattore VII e di fattore X è stata determinata mediante il test cromogenico descritto nella Farmacopea Europea, che è calibrato secondo gli standard internazionali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i concentrati di fattore II, di fattore VII e di fattore X.

L'attività (UI) di proteina C è stata determinata mediante il test cromogenico descritto nella Farmacopea Europea, che è calibrato secondo lo standard internazionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i concentrati di proteina C.

Eccipienti con effetto noto:

PROPLEX contiene 68 mg di sodio per flaconcino. Inoltre, ogni flaconcino contiene eparina sodica (fino a un massimo di 0,5 UI/UI di fattore IX).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: polvere liofilizzata o sostanza secca compatta di colore da bianco a giallo chiaro.

Solvente: Acqua sterile per preparazioni iniettabili.

Dopo la ricostituzione, il valore di pH della soluzione è compreso tra 6,5 e 7,5 e la osmolalità non deve essere inferiore a 240 mosm/kg. La soluzione è limpida o leggermente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del sanguinamento e profilassi peri-operatoria del sanguinamento nei pazienti con deficit acquisito dei fattori della coagulazione del complesso protrombinico, quale il deficit causato dal trattamento con antagonisti della vitamina K o in caso di sovradosaggio di antagonisti della vitamina K, quando è necessaria una rapida correzione del deficit.

Trattamento e profilassi peri-operatoria delle emorragie in presenza di deficit congenito di fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K, quando il concentrato del fattore della coagulazione specifico purificato non è disponibile.

PROPLEX è indicato nei pazienti adulti. I dati pediatrici disponibili sono insufficienti per raccomandare la somministrazione di PROPLEX nei bambini.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Di seguito sono riportate solo linee guida generali per la somministrazione, fatta eccezione per la terapia del sanguinamento e la profilassi peri-operatoria del sanguinamento durante il trattamento con antagonisti della vitamina K.

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della coagulazione.

Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del disturbo della coagulazione, dalla posizione e dall'entità del sanguinamento e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il dosaggio e la frequenza di somministrazione devono essere calcolati individualmente per ogni singolo paziente. Gli intervalli di somministrazione devono essere regolati in base alla diversa emivita di circolazione dei vari fattori della coagulazione contenuti nel complesso protrombinico (vedere paragrafo 5.2).

I dosaggi necessari per ogni singolo paziente possono essere definiti solo in base a regolari determinazioni dei livelli plasmatici individuali dei fattori della coagulazione interessati o con il test globale del livello del complesso protrombinico (ad es. valore del tempo di Quick, INR, tempo di protrombina) e il monitoraggio continuo delle condizioni cliniche del paziente.

In caso di interventi chirurgici maggiori è essenziale un attento monitoraggio della terapia sostitutiva mediante dei test della coagulazione (test per gli specifici fattori della coagulazione e/o test globali dei livelli del complesso protrombinico).

Sanguinamento e profilassi peri-operatoria del sanguinamento durante il trattamento con antagonisti della vitamina K:

In caso di gravi emorragie o prima di interventi chirurgici ad alto rischio di sanguinamento, si deve mirare a raggiungere valori nella norma (valore del tempo di Quick del 100%, INR 1,0).

Si applica la seguente regola generale: 1 UI di fattore IX/kg di peso corporeo aumenta il valore del tempo di Quick di circa l'1%.

Se la somministrazione di PROPLEX è basata sul valore INR, la dose dipenderà dal valore di INR prima del trattamento e dal valore target di INR.

Il dosaggio riportato nella seguente tabella deve essere seguito in accordo alla raccomandazione presente nella pubblicazione di Makris et al. 2001³.

Dosaggio di PROPLEX secondo il valore iniziale di INR	
INR	dose [UI/kg] (le UI sono riferite al fattore IX)
2,0 - 3,9	25
4,0 - 6,0	35
> 6,0	50

La correzione della compromissione dell'emostasi indotta dall'antagonista della vitamina K, persiste approssimativamente per 6 - 8 ore. Tuttavia, gli effetti dovuti alla vitamina K, se somministrata simultaneamente, sono generalmente raggiunti entro le 4 - 6 ore. Quindi, il trattamento ripetuto con il complesso protrombinico umano non è generalmente richiesto quando la vitamina K è stata somministrata.

Poiché queste sono raccomandazioni empiriche e il recupero e la durata dell'effetto possono variare, è obbligatorio il monitoraggio del valore di INR durante il trattamento.

Sanguinamento e profilassi peri-operatoria in caso di deficit congenito di uno qualsiasi dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K, quando non è disponibile un prodotto con il fattore della coagulazione specifico:

Il calcolo della dose richiesta per trattamento si basa sul risultato empirico secondo il quale approssimativamente 1 UI di fattore IX per kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore IX plasmatico di circa 0,015 UI/ml; e 1 UI di fattore VII per kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore VII plasmatico di circa 0,024 UI/ml. Una UI di fattore II o X per kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore II o X nel plasma di circa 0,021 UI/ml.⁴

La dose di uno specifico fattore somministrato è espressa in unità internazionali (UI), relative all'attuale standard dell'OMS per ogni fattore. L'attività nel plasma di un fattore della coagulazione specifico è espressa o come percentuale (rispetto al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (rispetto allo standard internazionale per i concentrati di fattori specifici).

Una Unità Internazionale (UI) di attività di un fattore della coagulazione è equivalente alla quantità in un ml di plasma umano normale.

Ad esempio, il calcolo della dose richiesta di fattore X si basa sul risultato empirico che una Unità Internazionale (UI) di fattore X per kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore X plasmatico di 0,017 UI/ml. Il dosaggio necessario si determina utilizzando la seguente formula:

Unità richieste = peso corporeo (kg) x aumento desiderato di fattore X (UI/ml) x 60

dove 60 (ml/kg) è il reciproco del recupero stimato.

Se è noto il valore del recupero individuale tale valore deve essere utilizzato per il calcolo.

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

4 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.

Massima dose singola:

Per correggere il valore di INR non è necessario superare la dose di 50 UI/Kg. Se la gravità del sanguinamento richiede una dose più elevata, il rischio/beneficio deve essere valutato dal medico curante.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'uso di PROPLEX in pazienti pediatrici non sono state stabilite nel corso di studi clinici.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso

PROPLEX deve essere somministrato lentamente per via endovenosa. Si raccomanda di non somministrare più di 2 ml al minuto (60 UI/min).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Allergia nota all'eparina o anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Consultare un medico specialista con esperienza nel trattamento dei disordini della coagulazione.

Nei pazienti con deficit acquisito di fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K (ad es. quello indotto dal trattamento con antagonisti della vitamina K) PROPLEX deve essere utilizzato solo quando è necessaria una rapida correzione dei livelli del complesso protrombinico, come in caso di un sanguinamento grave o di un intervento chirurgico di emergenza. In altri casi, di solito è sufficiente una riduzione dei dosaggi dell'antagonista della vitamina K e/o la somministrazione di vitamina K.

I pazienti trattati con un antagonista della vitamina K possono presentare uno stato latente di ipercoagulabilità che può essere aggravato dall'infusione di complesso protrombinico umano.

Nel deficit congenito di uno qualsiasi dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K, deve essere usato, quando disponibile, un prodotto a base dello specifico fattore della coagulazione.

Con PROPLEX sono state segnalate reazioni da ipersensibilità di tipo allergico, tra cui reazioni anafilattiche e shock anafilattico.

Qualora si verifichi una reazione allergica o di tipo anafilattico, l'iniezione/infusione deve essere interrotta immediatamente. In caso di shock, deve essere messo in atto il trattamento medico standard per tale condizione.

Tromboembolismo, CID, Fibrinolisi

Quando pazienti con deficit congenito o acquisito sono trattati con concentrati di complesso protrombinico umano, tra cui PROPLEX, specialmente con dosi ripetute, esiste il rischio di trombosi e di coagulazione intravascolare disseminata (CID).

Con PROPLEX sono stati segnalati eventi tromboembolici arteriosi e venosi, tra cui infarto miocardico, accidente cerebrovascolare (ad es. ictus), embolia polmonare e CID.

Il rischio può essere maggiore nel trattamento di un deficit isolato di fattore VII, dal momento che gli altri fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K, che hanno emivita più lunga, possono accumularsi raggiungendo livelli considerevolmente più elevati del normale. I pazienti ai quali vengono somministrati concentrati di complesso protrombinico umano devono essere monitorati attentamente per individuare segni e sintomi di coagulazione intravascolare o trombosi. A causa del rischio di complicazioni tromboemboliche, deve essere messo in atto un monitoraggio particolarmente accurato quando i concentrati di complesso protrombinico vengono somministrati a

- pazienti con anamnesi di cardiopatia coronarica,
- pazienti affetti da epatopatia,
- pazienti in fase pre- o post-operatoria,
- neonati, o
- altri pazienti a rischio di eventi tromboembolici o coagulazione intravascolare disseminata.

In ognuna di queste situazioni, il beneficio potenziale del trattamento deve essere considerato in rapporto al rischio di queste complicazioni.

Sicurezza virale

Misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di medicinali preparati dal sangue o dal plasma umano includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per specifici indicatori di infezione e l'inclusione di passaggi di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus.

Ciononostante, quando vengono somministrati medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di contrarre malattie infettive dovute alla trasmissione di agenti infettivi non può essere esclusa completamente. Ciò riguarda anche virus sconosciuti o emergenti o altri agenti patogeni. Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus capsulati quali HIV, HBV e HCV e per il virus non capsulato HAV.

Le misure adottate possono avere un'efficacia limitata per i virus non capsulati, quale il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti con immunodeficienza o aumentata eritropoiesi (ad es. anemia emolitica).

Si raccomanda vivamente di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto ogni volta che PROPLEX viene somministrato a un paziente, allo scopo di mantenere un collegamento tra quest'ultimo e il lotto del prodotto.

Deve essere presa in considerazione una adeguata vaccinazione (epatite A e B) per i pazienti sottoposti a trattamento regolare/ripetuto con medicinali prodotti a partire da sangue o plasma umano.

Sodio

Questo medicinale contiene 68 mg di sodio per flaconcino o 0,14 mg di sodio per Unità Internazionale equivalente al 3,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Eparina

L'eparina può causare reazioni allergiche e la diminuzione degli eritrociti, che può alterare il sistema di coagulazione del sangue. I pazienti con anamnesi di reazioni allergiche indotte dall'eparina devono evitare l'uso di medicinali contenenti eparina.

Popolazione pediatrica

I dati disponibili sono insufficienti per raccomandare la somministrazione di PROPLEX nei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I prodotti a base di complesso protrombinico umano neutralizzano gli effetti del trattamento con antagonisti della vitamina K.

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Interferenza con test biologici:

Quando si effettuano test di coagulazione che sono sensibili all'eparina in pazienti trattati con dosi elevate di complesso protrombinico umano, va tenuto conto del contenuto di eparina del prodotto somministrato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gli effetti di PROPLEX sulla fertilità non sono stati stabiliti nel corso di studi clinici controllati.

Non è stata stabilita la sicurezza del complesso protrombinico umano per l'uso in gravidanza e durante l'allattamento.

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di PROPLEX nelle donne in gravidanza o in allattamento.

Gli studi condotti su animali non sono idonei a valutare la sicurezza riguardo la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Pertanto, durante la gravidanza e l'allattamento, PROPLEX deve essere somministrato solo se chiaramente indicato.

Vedere paragrafo 4.4 per informazioni sul rischio di infezione da Parvovirus B19 nelle donne in gravidanza.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati eseguiti studi circa gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Disturbi del sistema immunitario

La terapia sostitutiva con concentrati di complesso protrombinico umano, compresa la terapia con PROPLEX, può determinare la formazione di anticorpi circolanti che inibiscono uno o più fattori del complesso protrombinico umano. In caso di insorgenza di tali inibitori, questa condizione si manifesterà come una insufficiente risposta clinica.

Sono state comunemente riscontrate reazioni di tipo allergico o anafilattico.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

È stato comunemente riscontrato un aumento della temperatura corporea.

Patologie vascolari

Esiste il rischio di episodi tromboembolici, in seguito a somministrazione del complesso protrombinico umano (vedere paragrafo 4.4).

Per la sicurezza nei confronti degli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Tabella delle reazioni avverse

L'infarto miocardico acuto, la trombosi venosa e la piressia indicati nella tabella delle reazioni avverse riportata di seguito sono stati segnalati in uno studio clinico condotto con PROPLEX usato come antidoto del sovradosaggio degli anticoagulanti orali in pazienti (n=61) con deficit acquisito di fattori della coagulazione del complesso protrombinico (II, VII, IX, X). Le altre reazioni avverse incluse nella tabella sono state segnalate solo nell'esperienza post-marketing e la categoria di frequenza è stata assegnata in modo statistico in base all'ipotesi che ciascuna reazione avversa avrebbe potuto verificarsi nello studio clinico con 61 pazienti.

Le reazioni avverse al trattamento con PROPLEX sono classificate secondo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (Versione 15.1). All'interno di ciascun gruppo di frequenze, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto rara ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Effetto indesiderato	Frequenza
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Coagulazione intravascolare disseminata Comparsa di inibitori verso uno o più fattori del complesso protrombinico (fattori II, VII, IX, X)*	Comune
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Shock anafilattico Reazione anafilattica Ipersensibilità	Comune
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Accidente cerebrovascolare Cefalea	Comune
<i>Patologie cardiache</i>	Insufficienza cardiaca Infarto miocardico acuto** Tachicardia	Comune
<i>Patologie vascolari</i>	Trombosi arteriosa Trombosi venosa** Ipotensione Rossore	Comune
<i>Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche</i>	Embolia polmonare Dispnea Sibilo	Comune
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Vomito Nausea	Comune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Orticaria Rash eritematoso Prurito	Comune
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Sindrome nefrosica	Comune
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Piressia**	Comune

*Sviluppo in pazienti con deficit congenito di fattori

**Segnalato dallo studio clinico

Reazioni di classe

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: Angioedema, Parestesia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: Reazione in sede di infusione

Patologie del sistema nervoso: Letargia

Disturbi psichiatrici: Irrequietezza

Popolazione pediatrica

Per informazioni sulla popolazione pediatrica, vedere quanto riportato al paragrafo 4.2.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web:

www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

L'impiego di dosi elevate di prodotti a base di fattori del complesso protrombinico umano è stato associato a casi di infarto miocardico, coagulazione intravascolare disseminata, trombosi venosa ed embolia polmonare. Di conseguenza, in caso di sovradosaggio, il rischio di sviluppare complicazioni tromboemboliche o coagulazione intravascolare disseminata è aumentato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattori della coagulazione del sangue IX, II, VII e X in associazione, codice ATC: B02BD01

I fattori della coagulazione del sangue II, VII, IX e X, che sono sintetizzati nel fegato con l'aiuto della vitamina K, sono comunemente detti complesso protrombinico.

Il fattore VII è lo zimogeno della serina-proteasi attiva fattore VIIa, attraverso la quale si innesca la via estrinseca della coagulazione del sangue. Il complesso fattore tissutale/fattore VIIa attiva i fattori della coagulazione X e IX, dando luogo alla formazione dei fattori IXa e Xa. Con l'ulteriore attivazione della cascata della coagulazione, la protrombina (fattore II) viene attivata e trasformata in trombina. Mediante l'azione della trombina, il fibrinogeno è convertito in fibrina, che dà luogo alla formazione del coagulo. La normale formazione della trombina è anche di vitale importanza per la funzione piastrinica come parte dell'emostasi primaria.

Un deficit isolato grave di fattore VII porta ad una ridotta formazione di trombina e ad una predisposizione al sanguinamento per la ridotta formazione di fibrina e per la ridotta emostasi primaria. Il deficit isolato di fattore IX è una delle classiche emofilie (emofilia B). Un deficit isolato di fattore II o di fattore X è molto raro, ma in forma grave causa una tendenza al sanguinamento simile a quella che si osserva nell'emofilia classica.

Il deficit acquisito dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K si verifica durante il trattamento con antagonisti della vitamina K. Se il deficit diventa grave, ne consegue una grave tendenza al sanguinamento, caratterizzata da sanguinamenti retroperitoneali o cerebrali piuttosto che da emorragie muscolari e articolari. Anche una grave insufficienza epatica determina una marcata riduzione dei livelli dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K e una tendenza al sanguinamento di rilevanza clinica, che, tuttavia, è un fenomeno spesso complesso per la contemporanea presenza di coagulazione intravascolare di basso grado, di bassi livelli di piastrine, di deficit di inibitori della coagulazione e di disturbi della fibrinolisi.

La somministrazione di concentrati di complesso protrombinico umano determina un aumento dei livelli plasmatici dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K e può correggere temporaneamente il difetto della coagulazione di pazienti con deficit di uno o più di questi fattori.

Popolazione pediatrica

I dati disponibili sono insufficienti per raccomandare la somministrazione di PROPLEX nei bambini.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Fattore della coagulazione	Emivita
Fattore II	40 - 60 ore
Fattore VII	3 - 5 ore
Fattore IX	16 - 30 ore
Fattore X	30 - 60 ore

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I fattori del complesso protrombinico umano (in un concentrato) sono componenti normali del plasma umano e si comportano come i fattori della coagulazione endogeni.

Poiché dosi più elevate determinano un sovraccarico di volume, la valutazione della tossicità dopo somministrazione singola non ha significato.

Non è possibile condurre studi di tossicità dopo somministrazione ripetuta negli animali, poiché si verifica interferenza dovuta allo sviluppo di anticorpi verso le proteine eterologhe.

Poiché i fattori della coagulazione umani non sono considerati cancerogeni o mutageni, non è stato ritenuto necessario condurre studi sperimentali, in particolare in specie eterologhe.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:	Sodio cloruro Sodio citrato Eparina sodica 0,2 - 0,5 UI/UI di fattore IX Antitrombina III 12,5 - 25 UI per flaconcino (0,75 - 1,5 UI/ml)
Solvente:	Acqua sterile per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6. Per la ricostituzione deve essere utilizzato esclusivamente il set di ricostituzione contenuto nella confezione.

Come per tutti i preparati contenenti fattori della coagulazione, l'efficacia e la tollerabilità di questo medicinale possono essere compromesse dalla miscelazione con altri medicinali. È consigliabile risciacquare un accesso venoso comune con soluzione salina isotonica prima e dopo la somministrazione di PROPLEX.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Entro il periodo di validità indicato, il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25°C) per un singolo periodo della durata massima di sei mesi. L'inizio e la fine del periodo di conservazione a temperatura ambiente devono essere registrati sulla confezione. Dopo la conservazione a temperatura ambiente, PROPLEX non deve essere rimesso in frigorifero (2°C - 8°C), ma deve essere usato entro sei mesi o smaltito.

La stabilità chimica e fisica in corso d'uso è stata dimostrata per tre ore a una temperatura di 20 - 25°C.



Da un punto di vista microbiologico, PROPLEX deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione. Il prodotto non contiene conservanti. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utente. La confezione pronta all'uso non deve essere rimessa in frigorifero.

Istruzioni per la conservazione

Conservare a temperatura ambiente (15°C - 25°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La polvere è fornita in flaconcini di vetro incolore dalla superficie trattata (classe idrolitica II) e il solvente in flaconcini di vetro incolore dalla superficie trattata (classe idrolitica I). Entrambi i flaconcini del prodotto e del solvente sono chiusi con tappi di gomma butilica.

Contenuto della confezione

- 1 flaconcino di PROPLEX polvere per soluzione iniettabile contenente 500 UI
- 1 flaconcino di acqua sterile per preparazioni iniettabili da 17 ml
- 1 dispositivo di trasferimento Mix2Vial per la ricostituzione

Dimensione della confezione

1 x 500 UI

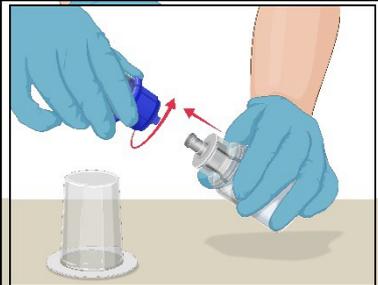
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni generali

- Per la ricostituzione, usare solo il set di ricostituzione in dotazione nella confezione.
- Prima della preparazione, verificare la data di scadenza e assicurarsi che la polvere di PROPLEX e l'acqua per preparazioni iniettabili (solvente) siano a temperatura ambiente. Non utilizzare il prodotto dopo la data di scadenza riportata sulle etichette e sulla confezione.
- Ricorrere a una tecnica antisettica (condizioni di pulizia e di bassa presenza di germi) e servirsi di una superficie di lavoro piana durante la procedura di ricostituzione. Lavarsi le mani e indossare guanti da esame puliti (l'uso dei guanti è facoltativo).
- Scaldare il flaconcino ancora chiuso contenente il solvente (acqua sterile per preparazioni iniettabili) a temperatura ambiente o corporea (massimo 37°C).
- PROPLEX deve essere ricostituito solo immediatamente prima della somministrazione. La soluzione è chiara o lievemente opalescente. Le soluzioni torbide o che presentano depositi devono essere smaltite.

Istruzioni per la ricostituzione della polvere per soluzione iniettabile:

	Passaggi	Immagine
1	<ul style="list-style-type: none">• Togliere i cappucci di protezione dal flaconcino della polvere e dal flaconcino del solvente.	
2	<ul style="list-style-type: none">• Disinfettare ciascun tappo con un distinto batuffolo imbevuto di alcol sterile (o altra soluzione sterile idonea) strofinandolo per svariati secondi.• Lasciare asciugare il tappo di gomma. Posizionare i flaconcini su una superficie piana.	
3	<ul style="list-style-type: none">• Rimuovendo completamente il coperchio, aprire la	

Descriz		Immagine
	<p>ivo di trasferimento Mix2Vial, are il contenuto. ivo di trasferimento Mix2Vial</p>	
	<p>one con il dispositivo di e posizionarlo sulla parte o del solvente. l perforatore in plastica blu del</p> <p>dispositivo al centro del tappo del flaconcino del solvente spingendo verso il basso. Afferrando la confezione dal bordo, sollevarla dal dispositivo di trasferimento Mix2Vial.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prestare attenzione a non toccare il perforatore in plastica trasparente. • A questo punto, il flaconcino del solvente si presenta con il dispositivo Mix2Vial collegato ed è pronto per essere collegato a sua volta al flaconcino di PROPLEX. 	
5	<ul style="list-style-type: none"> • Per collegare il flaconcino del solvente al flaconcino di PROPLEX, capovolgere il flaconcino del solvente e posizionarlo sul flaconcino contenente PROPLEX in polvere. • Inserire completamente il perforatore in plastica trasparente nel tappo del flaconcino di PROPLEX premendo con decisione verso il basso. Affinché il liquido resti privo di germi, questa operazione deve essere compiuta il prima possibile. • Il solvente defluirà nel flaconcino di PROPLEX per effetto del vuoto. Verificare che tutto il solvente si sia trasferito. • Non utilizzare se a causa della perdita dell'effetto del vuoto il solvente non defluisce nel flaconcino di PROPLEX. 	
6	<ul style="list-style-type: none"> • Roteare delicatamente e continuamente i flaconcini collegati fino alla dissoluzione o lasciare riposare il prodotto ricostituito per 5 minuti. Infine, roteare delicatamente per assicurarsi che la polvere si sia completamente sciolta. • Non agitare. In caso contrario, il prodotto potrebbe risultarne compromesso. Non conservare in frigorifero dopo la ricostituzione. 	
7	<ul style="list-style-type: none"> • Scollegare l'uno dall'altro i due lati del dispositivo Mix2Vial, tenendo con una mano il lato in plastica trasparente collegato al flaconcino di PROPLEX e con l'altra mano il lato in plastica blu collegato al flaconcino del solvente. • Ruotare il lato in plastica blu in senso antiorario e separare delicatamente i due flaconcini. • Non toccare l'estremità del connettore in plastica collegato al flaconcino di PROPLEX e contenente il prodotto sciolto. • Posizionare il flaconcino di PROPLEX su una superficie di lavoro piana. Gettare il flaconcino del solvente vuoto. 	

	Descrizione	Immagine
9	<ul style="list-style-type: none"> • Lasciando il flaconcino di PROPLEX (contenente il prodotto ricostituito) sulla superficie di lavoro piana, collegare la siringa al connettore in plastica trasparente e ruotarla in senso orario. 	
10	<ul style="list-style-type: none"> • Tenendo il flaconcino con una mano, usare l'altra mano per premere lo stantuffo della siringa facendo confluire tutta l'aria nel flaconcino. 	
11	<ul style="list-style-type: none"> • Capovolgere la siringa collegata e il flaconcino di PROPLEX come un'unica entità in modo che il flaconcino sia in alto. Assicurarsi di tenere premuto lo stantuffo della siringa. Aspirare PROPLEX nella siringa tirando lentamente indietro lo stantuffo. • Evitare di far confluire e poi aspirare la soluzione ripetutamente tra la siringa e il flaconcino. In caso contrario, il farmaco potrebbe risultarne compromesso. 	
12	<ul style="list-style-type: none"> • Quando si è pronti all'infusione, scollegare la siringa ruotandola in senso antiorario. Ispezionare a occhio nudo la siringa per verificare che non presenti particelle. Difatti, la soluzione deve essere limpida e leggermente opalescente. • Se la soluzione risulta torbida o presenta residui, non utilizzarla. 	

Istruzioni per la somministrazione

Prima della somministrazione, ispezionare la soluzione preparata e contenuta nella siringa per accertarsi che non presenti particelle né alterazione del colore. La soluzione deve risultare limpida, incolore e priva di particelle. Il filtro incluso nel dispositivo Mix2Vial rimuove completamente eventuali particelle. Il filtraggio non influisce sui calcoli del dosaggio. **La soluzione nella siringa non deve essere utilizzata se, dopo il filtraggio, si presenta torbida o contiene scaglie o particelle.**

1. Collegare l'ago per infusione a una siringa contenente la soluzione di PROPLEX. Per comodità, si raccomanda un set per infusione a farfalla. Puntare l'ago verso l'alto e rimuovere eventuali bolle d'aria picchiettando delicatamente la siringa con il dito e spingendo lentamente e con cautela l'aria fuori dalla siringa e dall'ago.
2. Applicare un laccio emostatico e preparare il sito di infusione pulendo accuratamente la pelle con un batuffolo imbevuto di alcol sterile (o altra soluzione sterile idonea).
3. Inserire l'ago nella vena e rimuovere il laccio emostatico. Somministrare lentamente PROPLEX mediante infusione. Non somministrare a una velocità superiore a 2 ml/minuto. Scollegare la siringa vuota.

Nota:

Non rimuovere l'ago a farfalla prima di aver somministrato mediante infusione il contenuto di tutte le siringhe e non toccare la porta Luer che si collega alla siringa.

4. Estrarre l'ago dalla vena e, servendosi di una garza sterile, esercitare una pressione sulla sede di infusione per svariati minuti.

Non riposizionare il tappo sull'ago. Gettare l'ago, la siringa e i flaconcini vuoti di PROPLEX e del solvente in un contenitore per oggetti taglienti rigido ai fini di un corretto smaltimento. Non smaltire questi materiali fra i normali rifiuti domestici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043304029 – “500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile” 1 flaconcino in vetro di polvere + 1 flaconcino in vetro da 17 ml di solvente + kit di ricostituzione senza ago

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO