

PROTROMPLEX TOTAL 500UI®
Complejo Protrombínico Humano
Inyectable liofilizado

Venta Bajo Receta

Industria Austríaca

FORMULA CUALI- CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla del producto liofilizado contiene:

| PROTROMPLEX TOTAL | 500 UI |
|-----------------------------|---------------|
| Factor II de coagulación | 375 - 708 UI |
| Factor VII de coagulación | 417 UI |
| Factor IX de coagulación | 500 UI |
| Factor X de coagulación | 500 UI |
| Proteína C | Mín. 333 UI |
| Antitrombina III | 18,75 UI |
| Heparina sódica | 100 – 250 UI |
| Citrato trisódico dihidrato | 67 mg |
| Cloruro de sodio | 133 mg |

Cada frasco ampolla de solvente contiene:

| | |
|---------------------|-------|
| Agua para inyección | 17 ml |
|---------------------|-------|

El contenido total de proteínas por frasco-ampolla es de 250 – 625 mg. La actividad específica del producto es de al menos 0,6 UI/mg en relación a la actividad del factor IX.

Un frasco-ampolla contiene por lo menos 333 UI de proteína C co-purificada con los factores de coagulación sanguínea.

La actividad (UI) del factor IX se determinó mediante la prueba de coagulación de un paso descrita en la Farmacopea Europea, la cual se calibra en forma comparativa con el Estándar Internacional para los Concentrados de Factor IX de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La actividad (UI) del factor II, del factor VII y del factor X se determinó mediante el ensayo cromogénico descrito en la Farmacopea Europea, el cual se calibra en forma comparativa con los Estándares Internacionales para los Concentrados de Factor II, Factor VII y Factor X de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La actividad (UI) de la proteína C se determinó mediante el ensayo cromogénico descrito en la Farmacopea Europea, el cual se calibra en forma comparativa con el Estándar Internacional para los Concentrados de Proteína C de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Excipientes con efecto conocido:

Protromplex Total 500 UI contiene 68 mg de sodio por frasco-ampolla. Además, cada frasco-ampolla contiene heparina sódica (máximo 0,5 UI/UI FIX).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, combinación de factores de la coagulación IX, II, VII y X. Código ATC: B02BD01.

INDICACIONES

- Tratamiento de la hemorragia y profilaxis perioperatoria del sangrado en pacientes con **deficiencia adquirida** de los factores de coagulación del complejo protrombínico, tal como la deficiencia causada por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K o en los casos de sobredosis con antagonistas de la vitamina K cuando es necesario realizar una corrección rápida de la deficiencia.

- Tratamiento de la hemorragia y profilaxis perioperatoria del sangrado en pacientes con **deficiencia congénita** de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K cuando no se dispone de un concentrado purificado específico del factor de la coagulación.

PROTROMPLEX TOTAL está indicado en adultos. El uso de PROTROMPLEX TOTAL en pacientes pediátricos no se ha establecido en estudios clínicos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Los factores de coagulación II, VII, IX y X se sintetizan en el hígado con ayuda de la vitamina K y se conocen comúnmente como Complejo Protrombínico.

El factor VII es el precursor inactivo de la serinoproteasa activa, el factor VIIa, por medio del cual se inicia la vía extrínseca de la coagulación sanguínea. El complejo factor tisular / factor VIIa activa los factores de coagulación X y IX, por los cuales se forman los factores IXa y Xa. Con la activación adicional de la cascada de la coagulación, la protrombina (factor II) es activada y transformada en trombina. Por efecto de la trombina, el fibrinógeno es convertido en fibrina, lo cual resulta en la formación del coágulo. La generación normal de la trombina también es de importancia vital para la función plaquetaria como parte de la hemostasia primaria.

La deficiencia severa aislada del factor VII produce una menor formación de trombina y una tendencia al sangrado debido a la alteración de la formación de la fibrina y a la alteración de la hemostasia primaria. La deficiencia aislada del factor IX es una de las hemofilias clásicas (hemofilia B). La deficiencia aislada de los factores II o X es muy infrecuente, pero en las formas severas causa una tendencia al sangrado similar a la observada en la hemofilia clásica.

Las deficiencias adquiridas de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K ocurren durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Si la deficiencia se torna severa, causa una tendencia severa al sangrado caracterizada por sangrados retroperitoneales o cerebrales y en menor grado hemorragia muscular o articular. La insuficiencia hepática severa también causa una disminución significativa de los niveles de factores de coagulación dependientes de la vitamina K y una tendencia al sangrado clínico que, sin embargo, a menudo es compleja debido a la ocurrencia simultánea de coagulación intravascular de bajo grado, disminución de los niveles plaquetarios, deficiencia de inhibidores de la coagulación y alteración de la fibrinólisis.

La administración de concentrados de complejo protrombínico humano proporciona un incremento de los niveles plasmáticos de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K y puede corregir en forma temporaria el defecto de coagulación de los pacientes con deficiencia de uno o varios de estos factores.

Población pediátrica

No hay datos suficientes para recomendar la administración de Protromplex TOTAL en niños.

Propiedades farmacocinéticas

| Factor de coagulación | Vida media |
|------------------------------|-------------------|
| Factor II | 40 - 60 horas |
| Factor VII | 3 - 5 horas |
| Factor IX | 16 - 30 horas |
| Factor X | 30 - 60 horas |

Datos preclínicos de seguridad

Los factores del complejo protrombínico humano (en forma de concentrado) son componentes normales del plasma humano y se comportan como los factores de coagulación endógenos. Como las dosis más elevadas causan una sobrecarga de volumen, la evaluación de toxicidad luego de una administración única no tiene significancia. Los estudios de toxicidad luego de la administración repetida en pruebas animales son inviables porque se produce interferencia a través del desarrollo de anticuerpos contra las proteínas heterólogas.

Como se ha visto que los factores de coagulación humana no son carcinógenos ni mutagénicos, no se consideró necesario realizar estudios experimentales, particularmente en especies heterólogas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Excepto para el tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados durante el tratamiento de antagonistas de la vitamina K, solamente se proporcionan pautas generales de dosificación a continuación.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. La dosificación y la duración de la terapia sustitutiva dependen de la severidad del trastorno de la coagulación, de la localización y extensión del sangrado y del estado clínico del paciente.

La dosificación y la frecuencia de administración deben calcularse en función de cada paciente. Los intervalos de dosificación deben ajustarse a las diferentes vidas medias circulantes de los diversos factores de la coagulación del complejo protrombínico (ver "*Propiedades Farmacocinéticas*")

Las necesidades individuales de dosificación sólo pueden identificarse de acuerdo con las determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos individuales de los factores de coagulación de interés o según el análisis global del nivel del complejo protrombínico (por ej. prueba de Quick, RIN, tiempo de protrombina) y el monitoreo continuo del estado clínico del paciente.

En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es esencial el monitoreo preciso de la terapia sustitutiva mediante ensayos de coagulación (ensayos específicos para factores de coagulación y/o pruebas generales sobre los niveles del complejo protrombínico).

Hemorragia y profilaxis perioperatoria de sangrados durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K:

En las hemorragias severas o antes de una cirugía con un riesgo elevado de sangrado, es necesario tener como objetivo unos valores normales (prueba de Quick 100%, RIN 1,0). Como regla práctica: 1 UI/kg de peso corporal incrementa el valor de Quick alrededor del 1%.

Si la administración de Protromplex Total se basa en los valores de RIN, la dosis dependerá del valor de RIN antes del tratamiento y del valor RIN a alcanzar. Se deben seguir las recomendaciones de dosis descritas en la siguiente tabla de acuerdo con las recomendaciones publicadas por Makris et al 2001

| Dosis de Protromplex Total de acuerdo a los valores de RIN | |
|--|--|
| RIN | Dosis, UI/kg (UI referidas al Factor IX) |
| 2,0 – 3,9 | 25 |
| 4,0 – 6,0 | 35 |
| > 6,0 | 50 |

La corrección del deterioro de la hemostasia inducido por el antagonista de la vitamina K persiste durante aproximadamente 6 - 8 horas. Sin embargo, los efectos de la vitamina K, si se administran simultáneamente, en general se alcanzan dentro de 4 - 6 horas. Por lo tanto, el tratamiento repetido con complejo de protrombina humana en general no se requiere cuando se ha administrado vitamina K.

Dado que estas recomendaciones son empíricas y que la recuperación y la duración del efecto pueden variar, es obligatorio monitorizar el RIN durante el tratamiento.

Sangrado y profilaxis perioperatoria en la deficiencia congénita de cualquiera de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K cuando no se dispone de un factor de coagulación específico:

El cálculo de la dosis para el tratamiento se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor IX por Kg de peso corporal incrementa la actividad del factor IX en plasma en aproximadamente 0,015UI/ml; y 1 UI de factor VII por Kg de peso corporal incrementa la actividad del factor VII en el plasma aproximadamente 0,024 UI/ml. 1 UI de factor II o X por Kg de peso corporal incrementa la actividad del factor II o X en plasma en 0,021 UI/ml.

Las unidades administradas de cada factor de coagulación específico están estipuladas en unidades internacionales (UI) de acuerdo al estándar de la OMS para cada factor respectivo. La actividad de un factor de coagulación específico en el plasma está estipulada ya sea como porcentaje (relativo al plasma humano normal) o en UI (relativo al estándar internacional para los concentrados del factor específico).

La actividad del factor de coagulación de 1 UI corresponde a la cantidad contenida en un ml de plasma humano normal. Por ejemplo, el cálculo de la dosis requerida de factor X se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor X por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor X en plasma en 0,017 UI/ml. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades necesarias} = \text{Peso Corporal (Kg)} \times \text{incremento deseado de factor X (UI/ml)} \times 60$$

donde 60 (ml/kg) es el recíproco de la recuperación estimada. Este valor se debe utilizar en el cálculo si se conoce la recuperación individual.

Dosis máxima única:

para corregir la RIN no es necesario exceder la dosis de 50 UI/kg. Si la severidad del sangrado requiere una dosis más alta, el médico tratante debe evaluar el riesgo / beneficio.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia del uso de PROTROMPLEX TOTAL en pacientes pediátricos no se han establecido en los estudios clínicos.

Modo de administración

Uso intravenoso

El producto debe administrarse lentamente por vía intravenosa. Se recomienda no administrar más de 2 ml por minuto (60 UI/min).

Instrucciones generales:

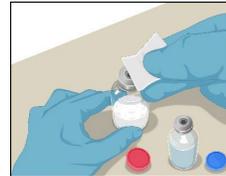
- Sólo el equipo de reconstitución incluido en el envase debe utilizarse para la reconstitución.
- Comprobar la fecha de vencimiento y asegurarse de que el polvo Protromplex TOTAL y el agua para inyectables (disolvente) están a temperatura ambiente antes de la preparación. No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en las etiquetas y en el estuche.
- Usar técnica aséptica y una superficie de trabajo plana durante el procedimiento de reconstitución. Lavarse las manos y ponerse guantes de examen limpios (el uso de guantes es opcional).
- Calentar el vial sin abrir que contiene el disolvente (agua estéril para inyecciones) a temperatura ambiente o corporal (máximo 37 °C).
- PROTROMPLEX TOTAL sólo debe reconstituirse inmediatamente antes de la administración. La solución es transparente o ligeramente opalescente. Las soluciones turbias o que contengan depósitos deben descartarse.

Instrucciones para la reconstitución del polvo:

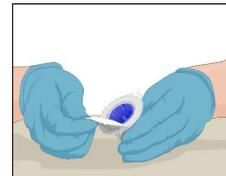
1. Retirar las tapas protectoras del frasco ampolla del polvo y del frasco ampolla del solvente.



2. Desinfectar cada tapón por separado con una gasa con alcohol (u otra solución estéril adecuada) limpiando el tapón durante varios segundos. Dejar secar el tapón de goma. Colocar los frascos sobre una superficie plana.



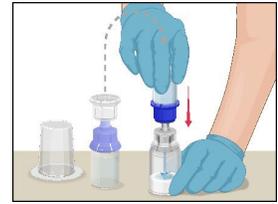
3. Abrir el envase del dispositivo Mix2vial quitando completamente la tapa, sin tocar el interior del envase. No retirar el dispositivo Mix2vial del envase.



4. Voltee el envase con el dispositivo Mix2vial boca abajo y colóquelo sobre la parte superior del frasco de solvente. Insertar firmemente la punta de plástico azul del dispositivo en el centro del tapón del frasco de solvente empujándola hacia abajo. Tomar el envase por el borde y levantarlo del dispositivo Mix2vial. Tener cuidado de no tocar la punta de plástico transparente. El frasco de solvente ahora tiene el dispositivo Mix2vial conectado y está listo para conectarse al frasco ampolla de Protromplex Total.



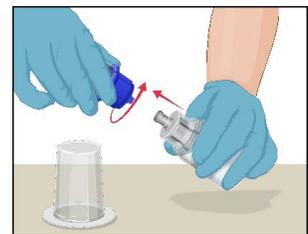
5. Para conectar el frasco ampolla de solvente al frasco ampolla de Protromplex Total, invertir el frasco de solvente y colocarlo encima del frasco ampolla que contiene el polvo de Protromplex Total. Insertar completamente la punta de plástico transparente en el tapón del frasco ampolla de Protromplex Total empujándola firmemente hacia abajo. Esto debe hacerse de inmediato para mantener el líquido libre de gérmenes. El solvente fluirá al frasco ampolla de Protromplex Total por vacío. Comprobar que se haya transferido todo el solvente. No usar si se ha perdido el vacío y el solvente no fluye hacia el frasco ampolla de Protromplex Total.



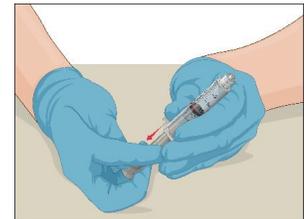
6. Agitar suave y continuamente los frascos conectados hasta que se disuelvan o dejar que el producto reconstituido repose durante 5 minutos y luego agitar suavemente para asegurarse de que el polvo está disuelto por completo. **No sacudir.** Sacudir afectará negativamente al producto. **No refrigerar después de la reconstitución.**



7. Desconectar los dos lados del Mix2vial entre sí sosteniendo el lado de plástico transparente del dispositivo Mix2Vial conectado al frasco ampolla de Protromplex Total con una mano y el lado de plástico azul del dispositivo conectado al frasco de solvente, con la otra mano. Girar el lado de plástico azul en el sentido contrario a las agujas del reloj y separar suavemente los dos frascos. No tocar el extremo del conector de plástico adjunto al frasco ampolla de Protromplex Total que contiene el producto disuelto. Colocar el frasco de Protromplex Total sobre una superficie plana. Desechar el frasco ampolla del solvente vacío.



8. Introducir aire en una jeringa de plástico descartable esterilizada y vacía tirando hacia atrás del émbolo. La cantidad de aire debe ser igual a la cantidad total de Protromplex reconstituido que se retirará del frasco ampolla.



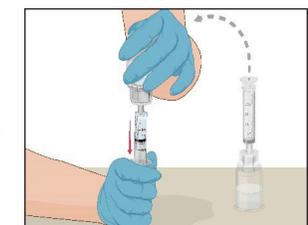
9. Dejar el frasco ampolla de producto reconstituido sobre una superficie de trabajo plana, conectar la jeringa al conector de plástico transparente y girar la jeringa en el sentido de las agujas del reloj.



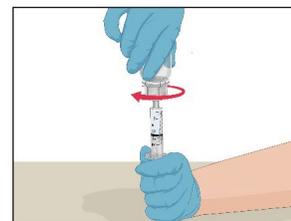
10. Sostener el frasco con una mano y usar la otra mano para empujar todo el aire de la jeringa hacia el frasco.



11. Voltear la jeringa conectada y el frasco de Protromplex Total, de modo que el frasco quede arriba. Asegurarse de mantener el émbolo de la jeringa presionado. Introducir Protromplex Total en la jeringa tirando del émbolo hacia atrás lentamente. No empujar, ni tirar de la solución hacia adelante y hacia atrás entre la jeringa y el vial. Hacerlo puede dañar el medicamento.



12. Cuando esté listo para la infusión, desconectar la jeringa girándola en sentido antihorario. Inspeccionar visualmente la jeringa en busca de partículas; la solución debe ser transparente y ligeramente opalescente. No utilizar si la solución está turbia o con depósitos.



Instrucciones para la administración:

Inspeccionar la solución preparada en la jeringa para detectar partículas y cambio de color antes de la administración. La solución debe ser transparente, incolora y libre de partículas. El filtro incluido en el dispositivo Mix2Vial elimina esas partículas por completo. La filtración no influye en los cálculos de dosificación. La solución de la jeringa debe usarse si está turbia o contiene escamas o partículas después de la filtración.

1. Conectar la aguja de infusión a una jeringa que contenga la solución Protromplex Total. Para mayor comodidad, se recomienda un set de infusión con alas (mariposa). Apuntar la aguja hacia arriba y eliminar las burbujas de aire golpeando suavemente la jeringa con el dedo y empujando lenta y cuidadosamente el aire fuera de la jeringa y la aguja.
2. Aplicar un torniquete y preparar el lugar de la infusión limpiando bien la piel con una gasa con alcohol.
3. Insertar la aguja en la vena y retirar el torniquete. Infundir lentamente Protromplex Total. No infundir más rápido que 2ml/min. Desconectar la aguja vacía. *Nota: No retirar la aguja de mariposa hasta que se hayan infundido todas las jeringas y no tocar el puerto Luer que se conecta a la jeringa.*
4. Retirar la aguja de la vena y utilizar una gasa esterilizada para ejercer presión en el lugar de la infusión durante varios minutos.

No volver a tapar la aguja. Colocar la aguja, la jeringa y el Protromplex Total vacío y el frasco ampolla de solvente en un recipiente para objetos punzantes para su eliminación adecuada. No desechar estos suministros en la basura doméstica común.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Alergia conocida a la heparina o antecedentes conocidos de trombocitopenia inducida por heparina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad

Con el objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Debe buscarse la opinión de un especialista con experiencia en el manejo de los trastornos de la coagulación.

En pacientes con deficiencia adquirida de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (por ej. la inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K) debe usarse únicamente cuando se necesite una corrección rápida de los niveles del complejo protrombínico, como en los sangrados mayores o en cirugías de emergencia. En los demás casos, en general es suficiente la disminución de la dosis del antagonista de la vitamina K y/o la administración de vitamina K.

Los pacientes que reciben un antagonista de la vitamina K pueden tener un estado de hipercoagulabilidad subyacente que puede exacerbarse por la infusión del complejo protrombínico humano.

Si está disponible, en la deficiencia congénita de cualquiera de los factores dependientes de la vitamina K debe utilizarse un producto con el factor de coagulación específico.

Con PROTROMPLEX TOTAL se han informado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluyendo reacciones anafilácticas y shock anafiláctico.

Si ocurre una reacción de tipo alérgico o anafiláctico, la inyección / infusión debe interrumpirse de inmediato. En caso de shock debe implementarse el tratamiento médico estándar para el shock.

Tromboembolia, CID, Fibrinólisis

En pacientes con deficiencia congénita o adquirida tratados con concentrados de complejo protrombínico humano, incluyendo PROTROMPLEX TOTAL, existe un riesgo de trombosis y de coagulación intravascular diseminada (CID), especialmente con las dosis repetidas.

Con PROTROMPLEX TOTAL se han informado eventos tromboembólicos arteriales y venosos, incluyendo infarto miocárdico, accidente cerebrovascular (por ej. apoplejía) y embolia pulmonar, así como también CID.

El riesgo puede ser mayor durante el tratamiento de la deficiencia aislada de Factor VII, ya que los demás factores de coagulación dependientes de la vitamina K que tienen vidas medias más prolongadas pueden acumularse hasta niveles considerablemente superiores a lo normal.

Debe controlarse estrechamente la aparición de signos y síntomas de coagulación intravascular o de trombosis en los pacientes que reciben concentrados de complejo protrombínico humano. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, debe realizarse un control estrecho especial al administrar concentrados de complejo protrombínico a:

- pacientes con antecedentes de cardiopatía coronaria,
- pacientes con enfermedad hepática,
- pacientes pre- o post-operatorios
- neonatos, u
- otros pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada.

En cada una de estas situaciones debe sopesarse el beneficio potencial del tratamiento en comparación con el riesgo de estas complicaciones.

Seguridad viral

Las medidas estándar para prevenir infecciones que puedan transmitirse a través de productos medicinales elaborados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección del donante, el análisis de marcadores de infección específicos en las donaciones individuales y en las reservas de plasma y la ejecución de medidas efectivas de elaboración para inactivar / eliminar virus. Sin embargo, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos, las enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de agentes infecciosos – como también de aquellos de tipo desconocido hasta el presente – no pueden descartarse por completo.

Estas medidas se consideran efectivas contra los virus encapsulados tales como el VIH, VHB y VHC, así como también contra el virus no encapsulado de la HVA.

Las medidas tomadas pueden tener un valor escaso contra los virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser seria en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis excesiva (por ej. Anemia hemolítica).

Cuando se administra un producto medicinal preparado a partir de sangre o plasma humanos en forma regular / repetida, deben considerarse las vacunaciones apropiadas (hepatitis A y B).

Sodio

PROTROMPLEX TOTAL 500 UI contiene un valor calculado de 68 mg de sodio por frasco ampolla o 0,14 mg de sodio/UI equivalente a 3,4% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Heparina

La heparina puede causar reacciones alérgicas y bajos recuentos globulares sanguíneos, lo que puede afectar al sistema de la coagulación sanguínea. Los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas inducidas por heparina deben evitar el uso de medicamentos que contengan heparina.

Población pediátrica:

No hay datos suficientes para recomendar la administración de Protromplex TOTAL en niños.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los productos del complejo de protrombina humana neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K. No se han realizado estudios de interacción.

Interacciones con las pruebas de laboratorio

Cuando se llevan a cabo pruebas de coagulación sensibles a la heparina en pacientes que reciben dosis elevadas de complejo protrombínico humano se tendrá en cuenta el contenido de heparina como constituyente del producto administrado.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Los efectos de Protromplex TOTAL sobre la fertilidad no han sido establecidos en ensayos clínicos controlados.

La seguridad del complejo de protrombina humano no se ha establecido para su uso en el embarazo y durante la lactancia. No se dispone de datos sobre el uso de Protromplex TOTAL 500 UI en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Los estudios en animales no son adecuados como para evaluar la seguridad con respecto al embarazo, al desarrollo embrionario, al parto y al desarrollo posnatal. Por lo tanto, PROTROMPLEX TOTAL sólo debe usarse durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Para información sobre el riesgo de infección por parvovirus B19 en mujeres embarazadas, ver sección "Advertencias y Precauciones".

Efectos sobre la capacidad de conducir o usar maquinarias

No existe información acerca de los efectos de PROTROMPLEX TOTAL sobre la capacidad de operar automóviles u otras maquinarias pesadas.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección "modo de administración". Para la reconstitución sólo debe utilizarse el set de reconstitución adjunto.

Como ocurre con todos los preparados de factores de coagulación, la eficacia y tolerancia del medicamento pueden verse alteradas por la mezcla con otros medicamentos. Es aconsejable

enjuagar un acceso venoso común con solución salina isotónica antes y después de la administración de Protromplex TOTAL.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Trastornos del sistema inmunitario

La terapia de sustitución con concentrados de complejo de protrombina humana, incluida la terapia con Protromplex TOTAL, puede dar lugar a la formación de anticuerpos circulantes inhibidores de uno o más de los factores del complejo de protrombina humana. Si se producen tales inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica deficiente.

Se han observado con frecuencia reacciones de tipo alérgico o anafiláctico.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Se ha observado con frecuencia un aumento de la temperatura corporal.

Trastornos vasculares

Existe un riesgo de episodios tromboembólicos luego de la administración de complejo protrombínico humano (ver “Advertencias y precauciones”).

Ver la seguridad con respecto a los agentes transmisibles en “Advertencias y precauciones”.

Lista tabulada de reacciones adversas

El infarto agudo de miocardio, la trombosis venosa y la pirexia presentadas en la lista tabulada de reacciones adversas a continuación, han sido reportados en un estudio clínico con PROTROMPLEX TOTAL en la anulación de los anticoagulantes orales en pacientes (n = 61) con deficiencia de complejo protrombínico de factores (II, VII, IX, X) de coagulación. Las otras reacciones adversas incluidas en la tabla han sido reportadas en la experiencia post-marketing solamente y la categoría de frecuencia se asignó por medio de estadísticas basadas en la presunción de que cada reacción adversa pudo haber ocurrido en el ensayo clínico con 61 pacientes.

Las reacciones adversas al tratamiento con Protromplex TOTAL se clasifican según la Clase de Órgano del Sistema MedDRA. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Las categorías de frecuencia se definen como: Muy frecuentes (1/10), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), no conocidas (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles).

| Clasificación por órganos y sistemas | Efecto adverso | Categoría de frecuencia |
|--|--|-------------------------------------|
| TRASTORNOS DEL SISTEMA SANGUÍNEO Y LINFÁTICO | Coagulación intravascular diseminada, Inhibidores de uno o más de los factores del complejo protrombínico (Factores II, VII, IX, X)* | Frecuente |
| TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNE | Shock anafiláctico, Reacción anafiláctica, Hipersensibilidad | Frecuente Frecuente Frecuente |
| TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO | Accidente cerebrovascular, | Frecuente |

| | | |
|---|---|--|
| | Cefalea | Frecuente |
| TRASTORNOS CARDIACOS | Insuficiencia cardíaca, Infarto agudo de miocardio**, Taquicardia | Frecuente Frecuente Frecuente |
| TRASTORNOS VASCULARES | Trombosis arterial, Trombosis venosa**, Hipotensión, Sofocos | Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente |
| TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS | Embolia pulmonar, Disnea, Sibilancia | Frecuente Frecuente Frecuente |
| TRASTORNOS GASTROINTESTINALES | Vómitos, Náuseas | Frecuente Frecuente |
| TRASTORNOS DE LA PIEL Y EL TEJIDO SUBCUTÁNEO | Urticaria, Erupción eritematosa, Prurito | Frecuente Frecuente Frecuente |
| TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS | Síndrome nefrótico | Frecuente |
| TRASTORNOS GENERALES Y DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN | Pirexia** | Frecuente |

*desarrollo en pacientes con factores deficientes congénitos.

**reportado del ensayo clínico.

Reacciones de clase

TRASTORNOS DE LA PIEL Y EL TEJIDO SUBCUTÁNEO: Angioedema, Parestesia.

TRASTORNOS GENERALES Y DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN: Reacción en el sitio de infusión.

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO: Letargo.

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS: Inquietud.

Población pediátrica

Ver la información sobre la población pediátrica en “*Posología y modo de administración*”.

Notificación de sospechas de Reacciones Adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACION

El uso de dosis elevadas de productos de complejo protrombínico humano se ha asociado con casos de infarto miocárdico, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. Por lo tanto, en los casos de sobredosis se incrementa el riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- ✓ Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez (011) 4962-6666/2247
- ✓ Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Cada envase de PROTROMPLEX TOTAL 500 UI contiene:

1 frasco ampolla con 500 UI del producto liofilizado, 1 frasco ampolla con 17 ml de solvente, un equipo de reconstitución Mix2Vial.

CONSERVACIÓN

Conservar refrigerado entre +2 °C y +8 °C. No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Durante la vida útil, el producto puede conservarse a temperatura ambiente (máx. 25°C) por un período único de hasta seis meses. El inicio y final de la conservación a temperatura ambiente debe registrarse en el envase. Después de la conservación a temperatura ambiente, Protromplex TOTAL no debe retornarse a la heladera (2°C a 8°C) pero debe utilizarse dentro de los seis meses o desecharse.

Forma Farmacéutica Reconstituida

Se ha documentado una estabilidad química y física de la solución lista para usar de 3 horas a 20°C-25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, PROTROMPLEX TOTAL debe usarse inmediatamente después de ser reconstituido, ya que la preparación no contiene ningún conservante. Si la solución reconstituida no se administra sin demora, el usuario es responsable de las condiciones de almacenamiento, incluyendo la duración de la conservación. La solución lista para usar no debe volver a colocarse en la heladera.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 35.830

Elaborado por: Takeda Manufacturing Austria AG, Lange Allee 24 A-B, 1221, Viena, Austria.

Importado y comercializado por: Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, C.A.B.A., Argentina.

Director Técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Última revisión: Julio 2024

Disposición N°: DI-2024-6969