



# **PROTHROMPLEX<sup>®</sup>**

(fator II de coagulação, fator IX de coagulação,  
fator VII de coagulação, fator X de coagulação)

Takeda Pharma Ltda.

Solução Injetável

600 UI

## **PROTHROMPLEX®**

complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação)

### **APRESENTAÇÃO**

PROTHROMPLEX, complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação), é um concentrado preparado a partir do plasma humano na forma de pó liofilizado, acompanhado do volume apropriado da solução diluente para reconstituição.

Cada embalagem de PROTHROMPLEX, é apresentada na seguinte forma:

Complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação) 600 UI:

- Frasco-ampola contendo 600 UI de complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação), pó liofilizado.
- Frasco-ampola contendo 20 mL de diluente (água para injetáveis).
- Conjunto de reconstituição e infusão.

### **VIA INTRAVENOSA**

### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

### **COMPOSIÇÃO**

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

Um frasco-ampola contém pelo menos 400 UI de proteína C co-purificada com os fatores de coagulação sanguíneo.

Excipientes: cloreto de sódio, citrato de sódio di-hidratado, heparina sódica, antitrombina III (15 – 30 UI por frasco-ampola ou 0,75 – 1,5 UI/mL) e água para injetáveis.

## **1. INDICAÇÕES**

PROTHROMPLEX é indicado para tratamento e profilaxia de distúrbios de coagulação do sangue causados por uma deficiência hereditária ou adquirida dos fatores II, VII, IX e X dependentes de vitamina K.

Profilaxia perioperatória de hemorragias e hemorragia aguda em deficiência adquirida causada por:

- tratamento com anticoagulantes orais
- deficiência de vitamina K (distúrbios de reabsorção, alimentação parenteral prolongada)
- lesão do parênquima hepático (hepatite, cirrose hepática, lesão hepática tóxica grave)
- coagulopatia de consumo (em casos de choque grave, politrauma, transfusões maciças) após eliminação dos distúrbios de consumo de base.

Profilaxia perioperatória de hemorragias e hemorragia aguda em deficiência hereditária dos fatores II, VII, IX e X, simples ou combinada.

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em um estudo multicêntrico em 27 hospitais da Áustria e seguindo a aprovação do comitê de ética, 280 pacientes (idade média de 58 anos [6 – 93]) foram incluídos neste estudo. Durante o período de observação, todos os pacientes que necessitavam de substituição com concentrado de complexo protrombínico foram incluídos. Não foram definidas as dosagens prescritas e as concentrações mínimas de fatores de coagulação, mas os pacientes receberam concentrado de complexo protrombínico contendo os fatores vitamina K dependentes (fatores II, VII, IX, X e os inibidores C e S) (PROTHROMPLEX, complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação)) de acordo com a necessidade clínica julgada pelo médico. Mudança nos parâmetros da coagulação, dosagem administrada e efeitos

colaterais foram registrados. A dose média administrada foi 21,4 UI/kg e conduziu a um aumento médio no teste de Quick de 30 a 62%. O aumento foi clinicamente suficiente em todos os casos e substituição posterior não foi necessária. Pela primeira vez, em um número representativo de pacientes, verificou-se que a substituição de 1 UI/kg de peso de concentrado de complexo protrombínico aumentou o teste de Quick em cerca de 1%. O uso de concentrado de complexo protrombínico é seguro e não foram reportados efeitos colaterais, especialmente trombose.<sup>(1)</sup>

Referência Bibliográfica:

<sup>(1)</sup> Fitzgerald R.D. et al. Efficacy of substitution therapy with PPSB concentrate in intensive care patients. *Crit. Care*, 2001, 5 (Suppl. 1): 50.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os fatores II, IX e X são os componentes da via de coagulação intrínseca. Fator VII é um componente da via extrínseca. Eles são sintetizados no fígado de forma dependente da vitamina K. Juntos formam o complexo protrombínico. Se um ou mais destes fatores for deficiente, a coagulação sanguínea é prejudicada e terapia de substituição apropriada é necessária. A meia-vida plasmática do fator II varia de 40 a 60 horas, do fator VII de 3 a 6 horas, fator IX de 16 a 30 horas e fator X de 30 a 60 horas.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

PROTHROMPLEX é contraindicado nos casos de:

- Hipersensibilidade aos fatores de coagulação ou a qualquer outro componente deste medicamento; e
- Se o paciente tem, ou suspeita, já ter tido uma queda no número de plaquetas sanguíneas, as células que são importantes para a coagulação do sangue, desencadeada por heparina (trombocitopenia induzida pela heparina).

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

- Se o paciente apresenta deficiência adquirida de fatores de coagulação dependentes de vitamina K. Esta deficiência adquirida pode ter sido causada pelo tratamento com medicamentos que neutralizam a coagulação do sangue através da inibição da vitamina K. Neste caso, PROTHROMPLEX deve ser administrado apenas quando é necessária uma rápida correção da concentração dos fatores de coagulação do complexo protrombínico, por exemplo, em caso de hemorragia grave ou cirurgia de emergência. Em todos os outros casos, é suficiente a redução da dose dos antagonistas de vitamina K ou a administração de vitamina K.
- Se o paciente apresenta deficiência congênita de um fator de coagulação dependente da vitamina K, o médico irá administrar o concentrado de fator específico, se estiver disponível.
- Se o paciente faz uso de medicamentos para inibir a coagulação do sangue (antagonistas da vitamina K): O paciente pode ter uma maior disposição para a coagulação, que pode ser aumentada através da infusão do concentrado de complexo protrombínico humano.
- Se o paciente recebe tratamento com concentrado de complexo protrombínico, especialmente no caso do paciente receber repetidamente, porque podem ocorrer coágulos de sangue (trombose) e serem levados para a corrente sanguínea (embolia).
- Devido ao risco potencial de ocorrência de coágulos de sangue, se o paciente pertencer a um dos seguintes grupos:

- Recém-nascidos;
- Pacientes pós-cirurgia;
- Pacientes com risco de complicações tromboembólicas ou coagulação intravascular disseminada (CID);
- Quando apresenta doença dos vasos coronários ou infarto do miocárdio;
- Pacientes com doença hepática.

PROTHROMPLEX é preparado a partir de plasma humano (componente líquido do sangue). Quando os medicamentos são produzidos a partir de sangue ou plasma humano, são tomadas algumas medidas para evitar a transmissão de infecções aos pacientes. Dentre estas medidas, incluem a seleção dos doadores de sangue e plasma, para certificar se o risco de serem portadores de infecções está excluído, e a

análise para sinais de vírus/infecções de cada doação e *pools* de plasma. Os fabricantes destes produtos também incluem etapas no processamento do sangue e plasma que podem inativar ou remover o vírus. Apesar destas medidas, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, a possibilidade de transmissão de infecções não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes ou outros tipos de infecções.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus envelopados, tais como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da hepatite B e vírus da hepatite C, e para o vírus não-envelopado da hepatite A. As medidas tomadas podem ser de valor limitado contra vírus não-envelopado, como o parvovírus B19. A infecção pelo parvovírus B19 pode ser grave em mulheres grávidas (infecção do feto) e em indivíduos com o sistema imunológico deprimido ou com algum tipo de anemia (por exemplo, anemia falciforme ou anemia hemolítica).

O médico pode recomendar que o paciente considere a vacinação contra a hepatite A e B, se o paciente recebe regularmente ou repetidamente concentrados de complexo protrombínico derivados do plasma humano.

Recomenda-se que cada vez que o paciente receber uma dose de PROTHROMPLEX, seja registrado o nome e o número do lote do produto, de forma a manter um registro dos lotes utilizados.

#### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

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

PROTHROMPLEX é para ser usado durante a gravidez ou o período de amamentação apenas se claramente indicado. Não há informações sobre os efeitos de PROTHROMPLEX na fertilidade.

#### **Categoria “C” de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Condução de veículos e utilização de máquina**

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

#### **PROTHROMPLEX contém sódio**

PROTHROMPLEX contém 81,7 mg de sódio por frasco (valor calculado) ou 0,14 mg de sódio por unidade internacional, equivalente a 4,1% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS (2 g de sódio para adultos). Levar em consideração em pacientes com uma dieta baixa em sódio.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O médico deve ser informado se o paciente faz uso de medicamentos para inibir a coagulação do sangue (antagonistas da vitamina K). O paciente pode ter uma maior disposição para a coagulação, que pode ser aumentada através da infusão do concentrado de complexo protrombínico humano.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C. Não congelar. Manter o frasco dentro do cartucho para proteger da luz.

PROTHROMPLEX, pó liofilizado e diluente, tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

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

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após reconstituição, a solução deve ser utilizada imediatamente.**

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

Este medicamento não deve ser eliminado na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar este medicamento, quando não for mais necessário. Esta medida vai ajudar a proteger o ambiente.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### **Deficiência Congênita dos Fatores do Complexo Protrombínico**

A dosagem e duração da terapia de substituição dependem da gravidade do distúrbio da função hemostática, do local e extensão da hemorragia e da condição clínica.

A dosagem requerida calculada para tratamento é baseada em achados empíricos que 1 UI de fator IX por kg de peso aumenta a atividade do fator IX do plasma em 0,8%, 1 UI de fator VII por kg de peso aumenta a atividade do fator VII do plasma em 2,0% e 1 UI de fator II ou X por kg de peso aumenta a atividade do fator II ou do fator X do plasma em 1,5%.

A dosagem requerida é determinada usando a seguinte fórmula:

Dose inicial (p.ex. fator IX): unidades requeridas = peso (kg) x aumento desejado em F IX (%) x 1,2

A quantidade a ser administrada e a frequência da aplicação devem sempre ser orientadas individualmente para a eficácia clínica.

Deficiência de fator IX deve ser tratada somente com PROTHROMPLEX, se concentrados específicos de fator IX não estiverem disponíveis.

Pacientes que necessitam mais de 4 a 5 dias de tratamento com concentrado de complexo protrombínico devem ser monitorados cuidadosamente para sinais de trombose ou coagulação intravascular disseminada. Estes pacientes requerem tratamento específico.

A experiência no tratamento de deficiência congênita dos fatores II, VII ou X é limitada. Devido a meia-vida longa do fator II (40 – 60 horas) e X (30 – 60 horas), pacientes com deficiência congênita de fator X ou fator II requerem quantidades menores de concentrado de complexo protrombínico.

A meia-vida do fator VII (3 – 6 horas) é muito curta. Portanto os pacientes com deficiência congênita de fator VII podem requerer quantidades maiores de concentrado de complexo protrombínico. Estes pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para sinais de trombose ou coagulação intravascular disseminada.

Em casos de intervenções cirúrgicas maiores, um monitoramento preciso da terapia de substituição através da análise da coagulação é indispensável.

### **Deficiência Adquirida dos Fatores do Complexo Protrombínico**

A dosagem e duração da terapia de substituição dependem da gravidade do distúrbio da função hemostática, do local e extensão da hemorragia e da condição clínica. A dosagem requerida é também dependente da meia-vida *in vivo* do fator necessário e do peso do paciente.

Para assegurar controle do tratamento, a coagulação sanguínea deve ser monitorada tanto quanto possível com a ajuda de testes de coagulação.

Em casos de hemorragias graves e antes de procedimentos com alto risco de hemorragia, os pacientes devem receber concentrado de complexo protrombínico em quantidade suficiente para correção do tempo de protrombina.

### **Interações com outros medicamentos e outras formas de interação**

Se forem aplicadas doses elevadas de PROTHROMPLEX, deve ser levado em consideração a heparina contida na preparação durante a realização de análise de coagulação sensível à heparina.

### **Incompatibilidades**

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

Assim como todas as preparações de fator de coagulação, a eficácia e tolerância do medicamento pode ser prejudicada pela mistura com outros medicamentos. É aconselhável lavar o acesso venoso comum com solução salina isotônica antes e após a administração de PROTHROMPLEX.

### **Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Para a reconstituição, use somente o conjunto para reconstituição incluso.

Reconstituir PROTHROMPLEX imediatamente antes da administração. Em seguida, a solução é para ser utilizada de imediato (a solução não contém conservantes).

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

### Reconstituição do pó liofilizado com a solução diluente

#### Usar técnica asséptica

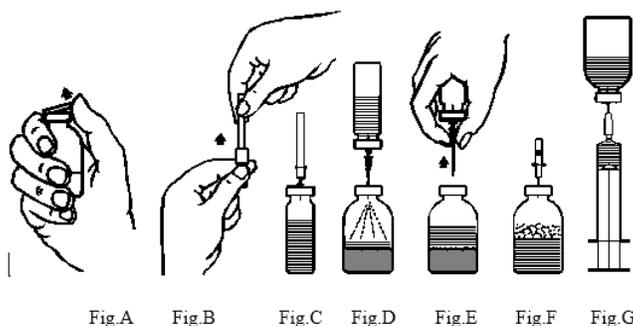
1. Aquecer o frasco fechado contendo o diluente (água para injetáveis) à temperatura ambiente ou temperatura corpórea (máximo 37°C).
2. Remover as tampas plásticas protetoras dos frascos do concentrado e do diluente (fig. A) e desinfetar as tampas de borracha de ambos os frascos.
3. Remover a cobertura protetora de uma ponta da agulha de transferência por torção, remover e inserir a agulha através da tampa de borracha do frasco de diluente (fig. B e C).
4. Remover a cobertura protetora da outra extremidade da agulha de transferência, tendo o cuidado de não tocar na extremidade exposta.
5. Inverter o frasco de diluente sobre o frasco do concentrado e inserir a extremidade livre da agulha de transferência para dentro do frasco do concentrado (fig. D). O diluente será aspirado para dentro do frasco de concentrado por vácuo.
6. Desconectar os dois frascos removendo a agulha do frasco do concentrado (fig. E). Agitar suavemente ou girar o frasco do concentrado para acelerar a dissolução.
7. Ao se completar a reconstituição do concentrado, inserir a agulha de aeração (fig. F) e qualquer espuma que tenha se formado desaparecerá. Remover a agulha de aeração.

#### Injeção/Infusão

#### Usar técnica asséptica

1. Remover a cobertura de proteção de uma ponta da agulha de filtro contida na embalagem, girando a tampa, e inserir a agulha na seringa descartável estéril. Aspirar a solução para dentro da seringa (fig. G).
2. Desconectar a agulha de filtro da seringa e, lentamente injetar a solução por via intravenosa (velocidade máxima de 2 mL/min).

Se administrado por infusão, usar um equipo de infusão com filtro adequado.



Após a administração, descartar todas as agulhas sem lacre, juntamente com a seringa e/ou o sistema de infusão na embalagem do produto, para evitar colocar outras pessoas em risco.

Todo o material não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Documentar cada administração de PROTHROMPLEX no histórico do paciente, utilizando a etiqueta autoadesiva inclusa.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Assim como toda terapia com derivados de plasma, existe a possibilidade do paciente desenvolver reação alérgica súbita (reação anafilática). Em casos individuais, pode-se desenvolver reação de hipersensibilidade grave, incluindo choque.

Portanto, deve-se ter atenção aos primeiros sintomas potenciais de uma reação alérgica, como:

- Eritema (vermelhidão da pele);
- Erupção cutânea (*rash*);
- Aparecimento de urticária na pele (exantema);

- Coceira em qualquer parte do corpo;
- Inchaço dos lábios e língua;
- Dificuldades respiratórias (dispneia);
- Aperto no peito;
- Mal-estar geral;
- Tonturas;
- Queda da pressão arterial.

Se forem notados um ou vários dos sintomas listados acima, interromper a infusão imediatamente. Vários sintomas requerem tratamento emergencial imediato.

Durante o tratamento com concentrado de complexo protrombínico, podem-se desenvolver coágulos de sangue (trombose) e serem levados na corrente sanguínea (embolia). Isso pode acarretar em complicações como infarto do coração, um aumento do consumo de plaquetas e fatores de coagulação com a pronunciada formação de coágulos nos vasos sanguíneos (coagulopatia de consumo), obstrução das veias por coágulos de sangue (trombose venosa) e obstrução de um vaso sanguíneo pulmonar por um coágulo de sangue (enfarte pulmonar).

Ao utilizar concentrado de complexo protrombínico (incluindo PROTHROMPLEX), os pacientes podem desenvolver resistência (inibidores) a um ou vários dos fatores de coagulação com a inativação subsequente dos fatores de coagulação. A presença de tais inibidores pode manifestar-se como uma resposta insuficiente para o tratamento.

As reações adversas estão agrupadas de acordo com as frequências descritas abaixo:

- Reação muito comum:  $> 1/10$
- Reação comum:  $> 1/100$  e  $\leq 1/10$
- Reação incomum:  $> 1/1.000$  e  $\leq 1/100$
- Reação rara:  $> 1/10.000$  e  $\leq 1/1.000$
- Reação muito rara:  $\leq 1/10.000$
- Desconhecido: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

As seguintes reações adversas podem ocorrer comumente ( $>1/100$  e  $\leq 1/10$ ) durante o uso de PROTHROMPLEX:

- Formação de coágulos de sangue em todo o corpo (coagulação intravascular disseminada), resistência (inibidores) a um ou mais dos fatores do complexo protrombínico (fatores II, VII, IX e X);
- Reação alérgica súbita e grave (choque anafilático), reação anafilática, hipersensibilidade;
- Acidente vascular cerebral, dor de cabeça;
- Ataque cardíaco (infarto agudo do miocárdio), palpitações do coração (taquicardia);
- Trombose arterial, trombose venosa, queda da pressão arterial (hipotensão), vermelhidão da pele (rubor);
- Oclusão de um vaso pulmonar através de um coágulo de sangue (embolia pulmonar), dificuldades respiratórias, falta de ar (dispneia), sibilos;
- Vômito, sensação de enjoo (náuseas);
- Urticária no corpo todo, *rash* (exantema eritematoso), coceira (prurido);
- Doença renal com sintomas como inchaço das pálpebras, face e pernas com ganho de peso, bem como perda de proteínas através da urina (síndrome nefrótica);
- Febre (pirexia).

As seguintes reações adversas foram observadas com outro concentrado de complexo protrombínico:

- Inchaço da face, língua e lábios (angioedema), sensação na pele tais como ardor, coceira ou formigamento (parestesia);
- Reação no local da perfusão;
- Letargia;
- Inquietação.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

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

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

MS - 1.0639.0294  
Farm. Resp.: Alex Bernacchi  
CRF-SP 33.461

**Importado por:**  
Takeda Pharma Ltda.  
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm.  
Jaguariúna-SP  
CNPJ 60.397.775/0001-74

**SAC 0800-7710345**

**Fabricado por:**  
Takeda Manufacturing Austria AG, Viena, Áustria

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

PKT\_0314\_0422\_VPS





# **PROTHROMPLEX<sup>®</sup>**

(fator II de coagulação, fator IX de coagulação,  
fator VII de coagulação, fator X de coagulação)

Takeda Pharma Ltda.

Solução Injetável

600 UI

## **PROTHROMPLEX®**

complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação)

### **APRESENTAÇÃO**

PROTHROMPLEX, complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação), é um concentrado preparado a partir do plasma humano na forma de pó liofilizado, acompanhado do volume apropriado da solução diluente para reconstituição.

Cada embalagem de PROTHROMPLEX, é apresentada na seguinte forma:

Complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação) 600 UI:

- Frasco-ampola contendo 600 UI de complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação), pó liofilizado.
- Frasco-ampola contendo 20 mL de diluente (água para injetáveis).
- Conjunto de reconstituição e infusão.

### **VIA INTRAVENOSA**

### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

### **COMPOSIÇÃO**

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

Um frasco-ampola contém pelo menos 400 UI de proteína C co-purificada com os fatores de coagulação sanguíneo.

Excipientes: cloreto de sódio, citrato de sódio di-hidratado, heparina sódica, antitrombina III (15 – 30 UI por frasco-ampola ou 0,75 – 1,5 UI/mL) e água para injetáveis.

### **1. INDICAÇÕES**

PROTHROMPLEX é indicado para tratamento e profilaxia de distúrbios de coagulação do sangue causados por uma deficiência hereditária ou adquirida dos fatores II, VII, IX e X dependentes de vitamina K.

Profilaxia perioperatória de hemorragias e hemorragia aguda em deficiência adquirida causada por:

- tratamento com anticoagulantes orais
- deficiência de vitamina K (distúrbios de reabsorção, alimentação parenteral prolongada)
- lesão do parênquima hepático (hepatite, cirrose hepática, lesão hepática tóxica grave)
- coagulopatia de consumo (em casos de choque grave, politrauma, transfusões maciças) após eliminação dos distúrbios de consumo de base.

Profilaxia perioperatória de hemorragias e hemorragia aguda em deficiência hereditária dos fatores II, VII, IX e X, simples ou combinada.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em um estudo multicêntrico em 27 hospitais da Áustria e seguindo a aprovação do comitê de ética, 280 pacientes (idade média de 58 anos [6 – 93]) foram incluídos neste estudo. Durante o período de observação, todos os pacientes que necessitavam de substituição com concentrado de complexo protrombínico foram incluídos. Não foram definidas as dosagens prescritas e as concentrações mínimas de fatores de coagulação, mas os pacientes receberam concentrado de complexo protrombínico contendo os fatores vitamina K dependentes (fatores II, VII, IX, X e os inibidores C e S) (PROTHROMPLEX, complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação)) de acordo com a necessidade clínica julgada pelo médico. Mudança nos parâmetros da coagulação, dosagem administrada e efeitos

colaterais foram registrados. A dose média administrada foi 21,4 UI/kg e conduziu a um aumento médio no teste de Quick de 30 a 62%. O aumento foi clinicamente suficiente em todos os casos e substituição posterior não foi necessária. Pela primeira vez, em um número representativo de pacientes, verificou-se que a substituição de 1 UI/kg de peso de concentrado de complexo protrombínico aumentou o teste de Quick em cerca de 1%. O uso de concentrado de complexo protrombínico é seguro e não foram reportados efeitos colaterais, especialmente trombose.<sup>(1)</sup>

Referência Bibliográfica:

<sup>(1)</sup> Fitzgerald R.D. et al. Efficacy of substitution therapy with PPSB concentrate in intensive care patients. *Crit. Care*, 2001, 5 (Suppl. 1): 50.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os fatores II, IX e X são os componentes da via de coagulação intrínseca. Fator VII é um componente da via extrínseca. Eles são sintetizados no fígado de forma dependente da vitamina K. Juntos formam o complexo protrombínico. Se um ou mais destes fatores for deficiente, a coagulação sanguínea é prejudicada e terapia de substituição apropriada é necessária. A meia-vida plasmática do fator II varia de 40 a 60 horas, do fator VII de 3 a 6 horas, fator IX de 16 a 30 horas e fator X de 30 a 60 horas.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

PROTHROMPLEX é contraindicado nos casos de:

- Hipersensibilidade aos fatores de coagulação ou a qualquer outro componente deste medicamento; e
- Se o paciente tem, ou suspeita, já ter tido uma queda no número de plaquetas sanguíneas, as células que são importantes para a coagulação do sangue, desencadeada por heparina (trombocitopenia induzida pela heparina).

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

- Se o paciente apresenta deficiência adquirida de fatores de coagulação dependentes de vitamina K. Esta deficiência adquirida pode ter sido causada pelo tratamento com medicamentos que neutralizam a coagulação do sangue através da inibição da vitamina K. Neste caso, PROTHROMPLEX deve ser administrado apenas quando é necessária uma rápida correção da concentração dos fatores de coagulação do complexo protrombínico, por exemplo, em caso de hemorragia grave ou cirurgia de emergência. Em todos os outros casos, é suficiente a redução da dose dos antagonistas de vitamina K ou a administração de vitamina K.
- Se o paciente apresenta deficiência congênita de um fator de coagulação dependente da vitamina K, o médico irá administrar o concentrado de fator específico, se estiver disponível.
- Se o paciente faz uso de medicamentos para inibir a coagulação do sangue (antagonistas da vitamina K): O paciente pode ter uma maior disposição para a coagulação, que pode ser aumentada através da infusão do concentrado de complexo protrombínico humano.
- Se o paciente recebe tratamento com concentrado de complexo protrombínico, especialmente no caso do paciente receber repetidamente, porque podem ocorrer coágulos de sangue (trombose) e serem levados para a corrente sanguínea (embolia).
- Devido ao risco potencial de ocorrência de coágulos de sangue, se o paciente pertencer a um dos seguintes grupos:

- Recém-nascidos;
- Pacientes pós-cirurgia;
- Pacientes com risco de complicações tromboembólicas ou coagulação intravascular disseminada (CID);
- Quando apresenta doença dos vasos coronários ou infarto do miocárdio;
- Pacientes com doença hepática.

PROTHROMPLEX é preparado a partir de plasma humano (componente líquido do sangue). Quando os medicamentos são produzidos a partir de sangue ou plasma humano, são tomadas algumas medidas para evitar a transmissão de infecções aos pacientes. Dentre estas medidas, incluem a seleção dos doadores de sangue e plasma, para certificar se o risco de serem portadores de infecções está excluído, e a

análise para sinais de vírus/infecções de cada doação e *pools* de plasma. Os fabricantes destes produtos também incluem etapas no processamento do sangue e plasma que podem inativar ou remover o vírus. Apesar destas medidas, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, a possibilidade de transmissão de infecções não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes ou outros tipos de infecções.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus envelopados, tais como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da hepatite B e vírus da hepatite C, e para o vírus não-envelopado da hepatite A. As medidas tomadas podem ser de valor limitado contra vírus não-envelopado, como o parvovírus B19. A infecção pelo parvovírus B19 pode ser grave em mulheres grávidas (infecção do feto) e em indivíduos com o sistema imunológico deprimido ou com algum tipo de anemia (por exemplo, anemia falciforme ou anemia hemolítica).

O médico pode recomendar que o paciente considere a vacinação contra a hepatite A e B, se o paciente recebe regularmente ou repetidamente concentrados de complexo protrombínico derivados do plasma humano.

Recomenda-se que cada vez que o paciente receber uma dose de PROTHROMPLEX, seja registrado o nome e o número do lote do produto, de forma a manter um registro dos lotes utilizados.

#### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

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

PROTHROMPLEX é para ser usado durante a gravidez ou o período de amamentação apenas se claramente indicado. Não há informações sobre os efeitos de PROTHROMPLEX na fertilidade.

#### **Categoria “C” de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Condução de veículos e utilização de máquina**

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

#### **PROTHROMPLEX contém sódio**

PROTHROMPLEX contém 81,7 mg de sódio por frasco (valor calculado) ou 0,14 mg de sódio por unidade internacional, equivalente a 4,1% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS (2 g de sódio para adultos). Levar em consideração em pacientes com uma dieta baixa em sódio.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O médico deve ser informado se o paciente faz uso de medicamentos para inibir a coagulação do sangue (antagonistas da vitamina K). O paciente pode ter uma maior disposição para a coagulação, que pode ser aumentada através da infusão do concentrado de complexo protrombínico humano.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C. Não congelar. Manter o frasco dentro do cartucho para proteger da luz.

PROTHROMPLEX, pó liofilizado e diluente, tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

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

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após reconstituição, a solução deve ser utilizada imediatamente.**

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

Este medicamento não deve ser eliminado na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar este medicamento, quando não for mais necessário. Esta medida vai ajudar a proteger o ambiente.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### **Deficiência Congênita dos Fatores do Complexo Protrombínico**

A dosagem e duração da terapia de substituição dependem da gravidade do distúrbio da função hemostática, do local e extensão da hemorragia e da condição clínica.

A dosagem requerida calculada para tratamento é baseada em achados empíricos que 1 UI de fator IX por kg de peso aumenta a atividade do fator IX do plasma em 0,8%, 1 UI de fator VII por kg de peso aumenta a atividade do fator VII do plasma em 2,0% e 1 UI de fator II ou X por kg de peso aumenta a atividade do fator II ou do fator X do plasma em 1,5%.

A dosagem requerida é determinada usando a seguinte fórmula:

Dose inicial (p.ex. fator IX): unidades requeridas = peso (kg) x aumento desejado em F IX (%) x 1,2

A quantidade a ser administrada e a frequência da aplicação devem sempre ser orientadas individualmente para a eficácia clínica.

Deficiência de fator IX deve ser tratada somente com PROTHROMPLEX, se concentrados específicos de fator IX não estiverem disponíveis.

Pacientes que necessitam mais de 4 a 5 dias de tratamento com concentrado de complexo protrombínico devem ser monitorados cuidadosamente para sinais de trombose ou coagulação intravascular disseminada. Estes pacientes requerem tratamento específico.

A experiência no tratamento de deficiência congênita dos fatores II, VII ou X é limitada. Devido a meia-vida longa do fator II (40 – 60 horas) e X (30 – 60 horas), pacientes com deficiência congênita de fator X ou fator II requerem quantidades menores de concentrado de complexo protrombínico.

A meia-vida do fator VII (3 – 6 horas) é muito curta. Portanto os pacientes com deficiência congênita de fator VII podem requerer quantidades maiores de concentrado de complexo protrombínico. Estes pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para sinais de trombose ou coagulação intravascular disseminada.

Em casos de intervenções cirúrgicas maiores, um monitoramento preciso da terapia de substituição através da análise da coagulação é indispensável.

### **Deficiência Adquirida dos Fatores do Complexo Protrombínico**

A dosagem e duração da terapia de substituição dependem da gravidade do distúrbio da função hemostática, do local e extensão da hemorragia e da condição clínica. A dosagem requerida é também dependente da meia-vida *in vivo* do fator necessário e do peso do paciente.

Para assegurar controle do tratamento, a coagulação sanguínea deve ser monitorada tanto quanto possível com a ajuda de testes de coagulação.

Em casos de hemorragias graves e antes de procedimentos com alto risco de hemorragia, os pacientes devem receber concentrado de complexo protrombínico em quantidade suficiente para correção do tempo de protrombina.

### **Interações com outros medicamentos e outras formas de interação**

Se forem aplicadas doses elevadas de PROTHROMPLEX, deve ser levado em consideração a heparina contida na preparação durante a realização de análise de coagulação sensível à heparina.

### **Incompatibilidades**

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

Assim como todas as preparações de fator de coagulação, a eficácia e tolerância do medicamento pode ser prejudicada pela mistura com outros medicamentos. É aconselhável lavar o acesso venoso comum com solução salina isotônica antes e após a administração de PROTHROMPLEX.

### **Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Para a reconstituição, use somente o conjunto para reconstituição incluso.

Reconstituir PROTHROMPLEX imediatamente antes da administração. Em seguida, a solução é para ser utilizada de imediato (a solução não contém conservantes).

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

### Reconstituição do pó liofilizado com a solução diluente

#### Usar técnica asséptica

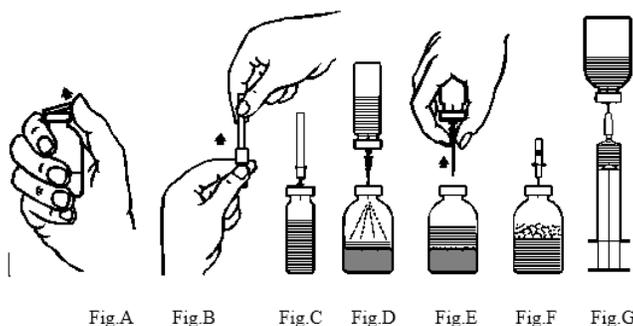
1. Aquecer o frasco fechado contendo o diluente (água para injetáveis) à temperatura ambiente ou temperatura corpórea (máximo 37°C).
2. Remover as tampas plásticas protetoras dos frascos do concentrado e do diluente (fig. A) e desinfetar as tampas de borracha de ambos os frascos.
3. Remover a cobertura protetora de uma ponta da agulha de transferência por torção, remover e inserir a agulha através da tampa de borracha do frasco de diluente (fig. B e C).
4. Remover a cobertura protetora da outra extremidade da agulha de transferência, tendo o cuidado de não tocar na extremidade exposta.
5. Inverter o frasco de diluente sobre o frasco do concentrado e inserir a extremidade livre da agulha de transferência para dentro do frasco do concentrado (fig. D). O diluente será aspirado para dentro do frasco de concentrado por vácuo.
6. Desconectar os dois frascos removendo a agulha do frasco do concentrado (fig. E). Agitar suavemente ou girar o frasco do concentrado para acelerar a dissolução.
7. Ao se completar a reconstituição do concentrado, inserir a agulha de aeração (fig. F) e qualquer espuma que tenha se formado desaparecerá. Remover a agulha de aeração.

#### Injeção/Infusão

#### Usar técnica asséptica

1. Remover a cobertura de proteção de uma ponta da agulha de filtro contida na embalagem, girando a tampa, e inserir a agulha na seringa descartável estéril. Aspirar a solução para dentro da seringa (fig. G).
2. Desconectar a agulha de filtro da seringa e, lentamente injetar a solução por via intravenosa (velocidade máxima de 2 mL/min).

Se administrado por infusão, usar um equipo de infusão com filtro adequado.



Após a administração, descartar todas as agulhas sem lacre, juntamente com a seringa e/ou o sistema de infusão na embalagem do produto, para evitar colocar outras pessoas em risco.

Todo o material não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Documentar cada administração de PROTHROMPLEX no histórico do paciente, utilizando a etiqueta autoadesiva inclusa.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Assim como toda terapia com derivados de plasma, existe a possibilidade do paciente desenvolver reação alérgica súbita (reação anafilática). Em casos individuais, pode-se desenvolver reação de hipersensibilidade grave, incluindo choque.

Portanto, deve-se ter atenção aos primeiros sintomas potenciais de uma reação alérgica, como:

- Eritema (vermelhidão da pele);
- Erupção cutânea (*rash*);
- Aparecimento de urticária na pele (exantema);

- Coceira em qualquer parte do corpo;
- Inchaço dos lábios e língua;
- Dificuldades respiratórias (dispneia);
- Aperto no peito;
- Mal-estar geral;
- Tonturas;
- Queda da pressão arterial.

Se forem notados um ou vários dos sintomas listados acima, interromper a infusão imediatamente. Vários sintomas requerem tratamento emergencial imediato.

Durante o tratamento com concentrado de complexo protrombínico, podem-se desenvolver coágulos de sangue (trombose) e serem levados na corrente sanguínea (embolia). Isso pode acarretar em complicações como infarto do coração, um aumento do consumo de plaquetas e fatores de coagulação com a pronunciada formação de coágulos nos vasos sanguíneos (coagulopatia de consumo), obstrução das veias por coágulos de sangue (trombose venosa) e obstrução de um vaso sanguíneo pulmonar por um coágulo de sangue (enfarte pulmonar).

Ao utilizar concentrado de complexo protrombínico (incluindo PROTHROMPLEX), os pacientes podem desenvolver resistência (inibidores) a um ou vários dos fatores de coagulação com a inativação subsequente dos fatores de coagulação. A presença de tais inibidores pode manifestar-se como uma resposta insuficiente para o tratamento.

As reações adversas estão agrupadas de acordo com as frequências descritas abaixo:

- Reação muito comum:  $> 1/10$
- Reação comum:  $> 1/100$  e  $\leq 1/10$
- Reação incomum:  $> 1/1.000$  e  $\leq 1/100$
- Reação rara:  $> 1/10.000$  e  $\leq 1/1.000$
- Reação muito rara:  $\leq 1/10.000$
- Desconhecido: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

As seguintes reações adversas podem ocorrer comumente ( $>1/100$  e  $\leq 1/10$ ) durante o uso de PROTHROMPLEX:

- Formação de coágulos de sangue em todo o corpo (coagulação intravascular disseminada), resistência (inibidores) a um ou mais dos fatores do complexo protrombínico (fatores II, VII, IX e X);
- Reação alérgica súbita e grave (choque anafilático), reação anafilática, hipersensibilidade;
- Acidente vascular cerebral, dor de cabeça;
- Ataque cardíaco (infarto agudo do miocárdio), palpitações do coração (taquicardia);
- Trombose arterial, trombose venosa, queda da pressão arterial (hipotensão), vermelhidão da pele (rubor);
- Oclusão de um vaso pulmonar através de um coágulo de sangue (embolia pulmonar), dificuldades respiratórias, falta de ar (dispneia), sibilos;
- Vômito, sensação de enjoo (náuseas);
- Urticária no corpo todo, *rash* (exantema eritematoso), coceira (prurido);
- Doença renal com sintomas como inchaço das pálpebras, face e pernas com ganho de peso, bem como perda de proteínas através da urina (síndrome nefrótica);
- Febre (pirexia).

As seguintes reações adversas foram observadas com outro concentrado de complexo protrombínico:

- Inchaço da face, língua e lábios (angioedema), sensação na pele tais como ardor, coceira ou formigamento (parestesia);
- Reação no local da perfusão;
- Letargia;
- Inquietação.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

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

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

MS - 1.0639.0294  
Farm. Resp.: Alex Bernacchi  
CRF-SP 33.461

**Importado por:**  
Takeda Pharma Ltda.  
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm.  
Jaguariúna-SP  
CNPJ 60.397.775/0001-74

**SAC 0800-7710345**

**Fabricado por:**  
Takeda Manufacturing Austria AG, Viena, Áustria

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA  
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

PKT\_0314\_0422\_VPS\_MS



## Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/03/2022	1117527/22-1	70207 - MEDICAMENTOS - Alteração de Razão Social em Certificado Vigente de Sítio Produto Certificado em Outros Países ou MERCOSUL	28/03/2022	Dizeres Legais	VPS	Prothromplex-T, 600 UI
11/02/2022	0515894/22-2	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	N/A	VPS	Prothromplex-T, 600 UI
26/01/2021	0340116/21-2	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/08/2020	2615373/20-4	11201 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	28/09/2020	Dizeres Legais Cuidados de Conservação Reações Adversas	VPS	Prothromplex-T, 600 UI
03/12/2020	4275946/20-3	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	5. Advertências e precauções Dizeres Legais	VPS	Prothromplex-T, 600 UI

27/06/2018	0513927/18-9	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/12/2018	2329822/17-7	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro	26/02/2018	Dizeres Legais	VPS	Prothromplex-T, 600 UI
17/04/2017	0637036/17-5	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/01/2017	0179597/17-1	10303-PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	03/04/2017	Dizeres legais	VPS	Prothromplex-T, 600 UI
06/02/2015	0110474/15-8	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais - Correção de ortografia	VPS	Prothromplex-T, 600 UI
27/11/2014	1065393/14-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VPS	Prothromplex-T, 600 UI
31/03/2014	0239316/14-6	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Advertências e Precauções Reações adversas	VPS	Prothromplex-T, 600 UI