1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prothromplex 600 UI/20 ml, polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: complejo de protrombina humano.

Prothromplex 600 UI se presenta como polvo y disolvente para solución inyectable. Cada vial contiene nominalmente las siguientes UI de los factores de coagulación humano:

	Por vial	Después de la reconstitución con 20 ml de agua para preparaciones inyectables
	UI	UI/ml
Factor II humano de coagulación	600	30
Factor VII humano de coagulación	500	25
Factor IX humano de coagulación	600	30
Factor X humano de coagulación	600	30

Cada vial contiene al menos 400 UI de proteína C.

Además, contiene heparina sódica (máximo 0,5 UI/UI de factor IX) y antitrombina III (0,75-1,5 UI/ml).

Excipientes conocidos con acción o efectos reconocidos: cloruro de sodio (160 mg/vial); citrato de sodio (80 mg/vial) y heparina sódica (máximo 0,5 UI/UI de factor IX).

El contenido total de proteínas por vial es de 300-750 mg. La actividad específica del producto es de, al menos, 0,6 UI/mg, expresada como actividad del factor IX.

La actividad (UI) del factor IX se determina utilizando el ensayo de coagulación de una sola etapa descrito en la Farmacopea Europea y medida frente al estándar internacional para concentrados de factor IX de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La actividad (UI) de los factores II, VII y X se determina utilizando el ensayo cromogénico descrito en la Farmacopea Europea y medida frente al estándar internacional para concentrados de factor II, VII y X de la OMS.

La actividad (UI) de la proteína C se determina utilizando el ensayo cromogénico y medida frente al estándar internacional para concentrados de proteína C de la OMS.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo blanco o ligeramente coloreado o polvo fácilmente pulverizable. Después de la reconstitución la solución tiene un pH comprendido entre 6,5 y 7,5 y una osmolaridad no inferior a 240 mosmol/Kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en la deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, como la deficiencia causada por el tratamiento de antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis con antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere una rápida corrección de esta deficiencia.

Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en la deficiencia congénita de alguno de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no se dispone de un producto purificado del factor de coagulación específico.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

A continuación se proporcionan solamente unas pautas generales de dosificación. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. La dosis y duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad del trastorno, de la localización e intensidad de la hemorragia y de la condición clínica del paciente.

La cantidad y frecuencia de la administración debe calcularse de forma individual para cada paciente. Los intervalos de dosificación se deben adaptar a las diferentes semividas circulantes de los distintos factores de coagulación en el complejo de protrombina (ver sección 5.2).

Los requerimientos posológicos individuales sólo pueden ser identificados basándose en una determinación periódica de los niveles plasmáticos de los factores de coagulación en cuestión o en el análisis global de los niveles del complejo de protrombina (ej.: prueba de Quick, tiempo de protrombina INR) y en la monitorización continua de la condición clínica del paciente.

En el caso de intervenciones de cirugía mayor es esencial realizar una monitorización precisa del tratamiento de sustitución por medio de análisis de la coagulación (ensayos específicos de los factores de coagulación específicos y/o análisis globales para medir los niveles del complejo de protrombina).

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

La dosis requerida también depende de la semivida in vivo del factor que se necesita, (ver sección 5.2) y del peso corporal del paciente. Para garantizar un control absoluto del tratamiento, se debe monitorizar la coagulación sanguínea cuanto sea posible con ayuda de los ensayos de coagulación.

En el caso de hemorragias graves y antes de operaciones de alto riesgo de hemorragia, los pacientes deben recibir Prothromplex para alcanzar valores normales del tiempo de protrombina.

La corrección del antagonista de la vitamina K que induce un deterioro de la hemostasis persiste durante unas 6-8 horas. Sin embargo, los efectos de la vitamina K, si se administra al mismo tiempo, se consiguen habitualmente dentro de las 4-6 horas. Por lo tanto, no es necesario repetir el tratamiento con complejo de protrombina humana cuando se ha administrado vitamina K.

Tratamiento de hemorragias y profilaxis perioperatoria de sangrados en la deficiencia congénita de alguno de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no se dispone de un producto purificado del factor de coagulación específico:

El cálculo de la dosis requerida para el tratamiento se basa en el dato empírico de que aproximadamente 1 UI de factor VII o de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VII en 0,019 UI/ml o la actividad del factor IX en 0,09 UI/ml. 1 UI de factor II plasmático o de factor X por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor II o del factor X en 0,02 UI/ml y en 0,017 UI/ml, respectivamente.

La dosis de un factor específico administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para cada factor. La actividad plasmática de un factor de coagulación específico se expresa bien como un porcentaje (relativo al plasma normal) o en Unidades Internacionales (relativas al estándar internacional para el factor de coagulación específico).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de un factor de coagulación es equivalente 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 dato empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor X por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor X en 0,017 UI/ml. La dosis requerida se determina empleando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor X (UI/ml) x 60

donde 60 (ml/kg) es el valor recíproco de la recuperación estimada.
Si se conoce la recuperación individual, este valor debe usarse en el cálculo.

Forma de administración

Disolver el producto tal como se describe en la sección 6.6. El producto debe administrarse por vía intravenosa.

Se recomienda no administrar más de 5 ml por minuto.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
Alergia conocida a la heparina o historia de trombocitopenia inducida por heparina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Se debe consultar a un especialista con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la coagulación.

En pacientes con deficiencia adquirida de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (ej. como la inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K), sólo debe utilizarse Prothromplex cuando sea necesaria una corrección rápida de los niveles del complejo de protrombina, como en los casos de hemorragias graves o cirugía de urgencia. En otros casos, por lo general es suficiente con la reducción de la dosis del antagonista de la vitamina K y/o la administración de vitamina K.

Los pacientes tratados con un antagonista de la vitamina K pueden presentar un estado subyacente de hipercoagulación y la perfusión de complejo de protrombina puede exacerbar esta situación.

En la deficiencia congénita de cualquiera de los factores dependientes de la vitamina K se deben utilizar productos del factor de coagulación específico, siempre que estén disponibles.

Si se producen reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, debe interrumpirse inmediatamente la inyección/perfusión. En caso de shock deben seguirse las pautas médicas estándares para el tratamiento del shock.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos se toman medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Las medidas se consideran eficaces para virus envueltos como el VIH y el VHB y el VHC y para los no envueltos como el VHA. Los procedimientos de inactivación/eliminación pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para sujetos con inmunodeficiencias o con una producción aumentada de hematíes (ej.: anemia hemolítica).

Deberá considerarse la conveniencia de una vacunación adecuada (hepatitis A y B) en pacientes bajo administración periódica/repetida de medicamentos derivados del plasma humano.

Se recomienda que cada vez que se administre Prothromplex a un paciente se registre el nombre y número de lote del producto (Prothromplex).

Cuando se tratan pacientes con trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos con complejo de protrombina humano, en especial en administraciones repetidas existe el riesgo de trombosis o de coagulación intravascular diseminada. Dicho riesgo puede ser más elevado en el tratamiento de la deficiencia aislada de factor VII, puesto que los demás factores de coagulación dependientes de la vitamina K, con vidas medias más prolongadas, se pueden acumular hasta niveles notablemente superiores a los normales.

Los pacientes a los que se administra concentrado de complejo de protrombina humano deben de monitorizarse cuidadosamente para detectar la presencia de signos y síntomas de coagulación intravascular o trombosis.

Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, hay que llevar a cabo una estrecha monitorización cuando se administre concentrados de complejo de protrombina humano a pacientes con historia de enfermedad cardíaca coronaria, a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes peri o postoperatorios, a neonatos o a pacientes con riesgo de eventos tromboembólico o de coagulación intravascular diseminada. En cada una de esas situaciones, debe sopesarse el beneficio potencial del tratamiento frente al riesgo de esas complicaciones.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento puede exceder de 200 mg (8,7 mmol) de sodio por dosis máxima diaria, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas y alterar la coagulación sanguínea porque contiene heparina. Se debe evitar el uso de medicamentos que contengan heparina en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas inducidas por la heparina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los productos que contienen complejo de protrombina humano neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Interferencia con pruebas biológicas
Cuando se realizan pruebas de coagulación sensibles a la heparina en pacientes que reciben dosis elevadas de complejo de protrombina humano, se debe considerar la heparina contenida en el producto administrado.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad del uso de los concentrados del complejo de protrombina humano ni en mujeres embarazadas ni durante el periodo de lactancia.

Los estudios en animales no son adecuados para evaluar la seguridad respecto al embarazo, al desarrollo del embrión y el feto, al parto o al desarrollo postnatal. Por lo tanto, el complejo de protrombina humano sólo debe usarse durante el embarazo y lactancia si está claramente indicado.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se basan en la experiencia post-comercialización con medicamentos de la misma clase:

Como en todos los tratamientos con derivados de plasma, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (ej.: fiebre, urticaria, nauseas, vómitos, disnea, disminución de la presión arterial y, probablemente, shock anafiláctico).
En el transcurso del tratamiento con derivados de la sangre o del plasma, en raros casos se puede producir el desarrollo de inhibidores circulantes que inhiben los factores de coagulación. La presencia de dichos inhibidores se manifiesta como una respuesta clínica insuficiente.
Existe un riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos tras la administración de complejo de protrombina de plasma humano (ver sección 4.4.)

Para información adicional sobre la seguridad viral, ver sección 4.4.

Las reacciones adversas mencionadas en la tabla siguiente se han notificado con Prothromplex, las cuales están clasificadas por el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC)

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Términos de elección en la base de datos de MedDRA
Trastornos del sistema inmunológico	Shock anafiláctico, reacción anafiláctica
Trastornos cardíacos	Fallo cardíaco
Trastornos vasculares	Rubor, tromboflebitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción eritematosa, prurito
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolia pulmonar
Trastornos renales y urinarios	Síndrome nefrítico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, nauseas

4.9 Sobredosis

El uso de dosis elevadas de productos de complejo de protrombina humano se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. Por tanto, en caso de sobredosis aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hemostáticos, combinación de factores II; VII; IX y X de la coagulación sanguínea.

Código ATC: B02BD01.
Los factores de coagulación II, VII, IX y X que se sintetizan en el hígado con ayuda de la vitamina K, reciben comúnmente la denominación de complejo de protrombina.
El factor VII es el zimógeno del factor proteasa de serina activo VIIa por medio del cual se inicia la vía extrínseca de coagulación sanguínea. El complejo factor tisular-factor VIIa activa los factores de coagulación X y IX, dando lugar a la formación de los factores IXa y Xa. Con la posterior activación de la cascada de la coagulación se activa la protrombina (factor II) y se transforma en trombina. Por acción de la trombina, el fibrinógeno se convierte en fibrina, que da lugar a la formación del coágulo. La normal generación de trombina es también de vital importancia para la función plaquetaria como parte de la hemostasia primaria.
La deficiencia grave aislada de factor VII conduce a una reducción de la formación de trombina y a una tendencia al sangrado debido al deterioro en la formación de fibrina y en la hemostasia primaria. La deficiencia aislada de factor IX constituye una de las hemofilias clásicas (hemofilia B). La deficiencia aislada de factor II o de factor X es muy rara pero en la forma grave causa una tendencia al sangrado similar a la observada en la hemofilia clásica.
La deficiencia adquirida de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K del complejo de protrombina se produce durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Si la deficiencia llega a ser grave, se produce una tendencia al sangrado grave caracterizada más por hemorragias retroperitoneales o cerebrales que por hemorragia muscular y articular. La insuficiencia hepática grave también da lugar a niveles notablemente reducidos de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K del complejo de protrombina y a una tendencia clínica al sangrado que, sin embargo con frecuencia es compleja debido a una coagulación intravascular de bajo grado simultánea, a los bajos niveles de plaquetas, a la deficiencia de los inhibidores de la coagulación y a la fibrinólisis alterada.

La administración del concentrado del complejo de protrombina humano genera un aumento en los niveles plasmáticos de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K y puede corregir temporalmente el defecto de la coagulación de los pacientes con deficiencia de uno o varios de esos factores.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se evaluó la recuperación in vivo y la semivida de eliminación de los factores del complejo de protrombina después de la administración intravenosa de Prothromplex. En la tabla que sigue se muestran los valores medios de los factores II, VII, IX y X.

Factor	Recuperación in vivo	Semivida de eliminación
Factor II	80 %	58 horas
Factor VII	90 %	5 horas
Factor IX	50 %	19 horas
Factor X	80 %	35 horas

Nota: un aumento del consumo de factores de coagulación está asociado a una gran variedad de situaciones clínicas, particularmente insuficiencia hepática grave, coagulación intravascular diseminada y hemorragia masiva, que pueden reducir sustancialmente la recuperación in vivo, así como acortar las semividas de los factores del complejo de protrombina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los factores del complejo de protrombina humana (del concentrado) son componentes normales del plasma humano y actúan como los factores endógenos.

Dado que las dosis más elevadas producen una sobrecarga de volumen, los estudios de toxicidad no son relevantes después de una sola administración.

No es posible realizar estudios de toxicidad a dosis repetidas en animales debido a que las proteínas heterólogas interfieren con los análisis.

No se considera necesario la realización de estudios experimentales, especialmente en especies heterólogas, ya que se ha observado que los factores de coagulación humano no tienen efectos carcinogénicos ni mutagénicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo:
Cloruro de sodio
Citrato de sodio
Heparina sódica
Antitrombina III

Disolvente:
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Prothromplex no debe mezclarse con otros medicamentos ni disolventes, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

Solamente se deben utilizar los equipos para inyección/perfusión que se suministran.

6.3 Periodo de validez

3 años.
Después de su reconstitución, Prothromplex debe usarse tan pronto como sea posible, dado que el preparado no contiene conservantes. Durante 3 horas a temperatura ambiente (hasta 25ºC)
Cualquier solución no utilizada debe rechazarse, debido al riesgo de contaminación bacteriana.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC). No congelar.
Conservar el medicamento en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
Hasta 6 meses a temperatura ambiente (maximo 25ºC)

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Contenido del envase:

-1 vial con Prothromplex 600 UI - polvo para solución inyectable.
- 1 vial con 20 ml de agua para preparaciones inyectables.

- 1 jeringa
- 1 aguja de transferencia
- 1 aguja filtro
- 1 aguja hipodérmica
- 1 aguja de aireación
- 1 aguja mariposa (equipo de perfusión)

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Solamente debe utilizarse para la reconstitución el equipo de administración que se suministra.
Prothromplex debe reconstituirse inmediatamente antes de su administración.
La solución no contiene ningún conservante. La solución es incolora o ligeramente amarillenta y transparente o ligeramente opalescente y esencialmente libre de partículas visibles.

El producto reconstituido debe ser inspeccionado visualmente antes de su administración para verificar la ausencia de partículas extrañas o coloración. No utilizar soluciones turbias o que contengan depósitos.

Reconstitución del polvo para solución inyectable:

1. Calentar el vial que contiene el disolvente (agua para preparaciones inyectables), sin abrir, a una temperatura ambiente (máx. 37 ºC).

2. Quitar los protectores del vial de concentrado y del vial de disolvente (Fig. A) y desinfectar los tapones de goma correspondientes.

3. Quitar el protector de uno de los extremos de la aguja de transferencia incluida, girando y tirando, quitar e insertar la aguja a través del tapón de goma del vial de disolvente. (Fig. B y C).

4. Quitar el protector del otro extremo de la aguja de transferencia teniendo cuidado de no tocar el extremo expuesto.

5. Invertir el vial de disolvente sobre el vial de concentrado e introducir el extremo libre de la aguja de transferencia a través del tapón de goma del vial de polvo (Fig. D). El disolvente caerá en el vial de polvo por acción del vacío.

6. Desconectar los dos viales retirando la aguja de transferencia del vial de polvo (Fig. E). Agitar suavemente el vial de concentrado para acelerar la disolución.

7. Una vez disuelto completamente el polvo, introducir la aguja de aireación incluida (Fig. F) y desaparecerá la posible espuma. Retirar la aguja de aireación.

Inyección/Perfusión:

1. Quitar el protector de la aguja de filtro incluida, girando y tirando, y colocar la aguja en una jeringa estéril desechable. Introducir la solución dentro de la jeringa (Fig. G).

2. Separar la aguja de filtro de la jeringa y administrar lentamente la solución por vía intravenosa (velocidad máxima de inyección/perfusión 5 ml/min) con el equipo de perfusión con aletas suministrado (o la aguja desechable incluida).

Si Prothromplex se administra por perfusión, solamente debe utilizarse el equipo de perfusión suministrado.

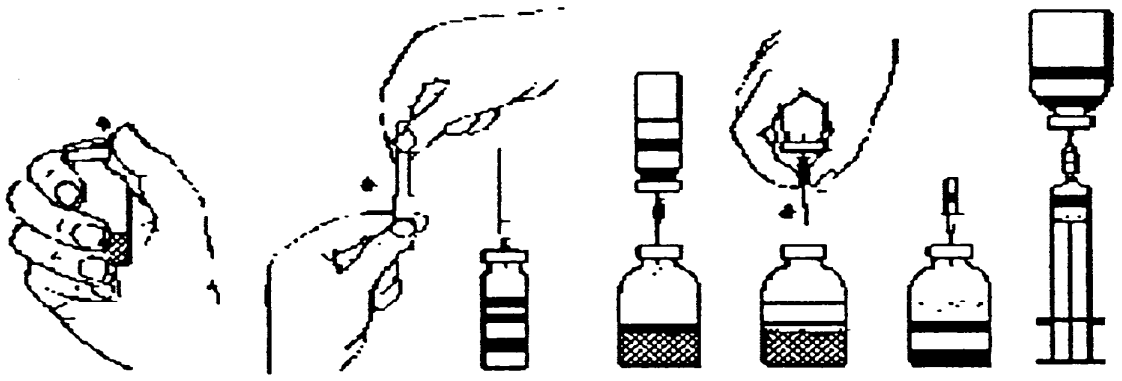

Fig. A Fig. B Fig. C Fig. D Fig. E Fig. F Fig. G

Después de la administración, desechar todas las agujas desprecintadas junto con la jeringa y/o el equipo de administración en el envase del producto.

La eliminación del medicamento no utilizado, del producto disuelto y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxter S.L.
Pouet de Camilo, 2
46394 Ribarroja del Turia (Valencia)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

54.938

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Primera autorización: octubre 2000.
Última renovación: abril 2010.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2011