

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO****1. NOME DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE****PROTROMPLEX TIM 3**

600 U.I. polvere e solvente per soluzione per infusione

1 flacone polvere da 600 U.I.

1 flacone solvente da 20 ml

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA****Principi attivi:****1 flacone contiene :**

Fattore II (Protrombina) 600 unità\*

Fattore IX 600 unità\*

Fattore X (Fattore di Stuart Prower) 600 unità\*

\* 1 unità corrisponde alla attività del rispettivo fattore in 1 ml di plasma umano fresco normale

La soluzione ricostituita con i 20 ml di solvente accluso alla confezione contiene :

Fattore II (Protrombina) 30UI/ml

Fattore IX 30UI/ml

Fattore X (Fattore di Stuart-Prower) 30UI/ml

**Eccipienti:****1 flacone di polvere contiene:**

Eparina non più di 0,5 UI/UI di Fattore IX

Per un elenco completo degli eccipienti, vedi sezione 6.1

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata bianca o leggermente colorata.

Ogni confezione è munita di un set per la ricostituzione ed iniezione.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE****4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento di tutte le insufficienze emostatiche legate a deficit congenito o acquisito dei fattori II, IX e X, quali:

- epatopatie parenchimali con compromissioni della sintesi o aumentato consumo dei fattori emocoagulativi;
- prevenzione delle emorragie dopo biopsia epatica;
- sindromi emorragiche neonatali, particolarmente nei prematuri, da carenza di fattori K dipendenti, o conseguenti a trattamento con anticoagulanti nella madre;
- trattamento correttivo della emostasi dopo somministrazione di anticoagulanti dicumarolici;
- trattamento di preparazione negli interventi chirurgici in pazienti epatopatici.

Mediante l'infusione di adatte dosi di PROTROMPLEX TIM 3 è possibile ottenere un sufficiente aumento dei fattori II, IX e X in circolo entro un breve periodo di tempo e creare così le condizioni per una normale emostasi. Nei casi di alterazioni acquisite del processo di coagulazione con contemporanea riduzione dei fattori II, IX e X, può essere utile somministrare per via endovenosa anche vitamina K<sub>1</sub>, che è necessaria per la sintesi epatica di questi fattori della coagulazione. Tuttavia, è bene mettere in evidenza che la vitamina K<sub>1</sub>, al contrario del PROTROMPLEX TIM 3, diviene attiva soltanto alcune ore dopo la somministrazione endovenosa.

Il controllo dell'effetto della terapia sostitutiva può essere eseguito con semplici tests di laboratorio. L'attività dei fattori II e X viene determinata mediante il tempo di protrombina (test di Quick), il Thrombotest o il Normotest. L'attività del fattore IX viene determinata dal tempo di tromboplastina parziale (PTT).

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### **Posologia**

Per il dosaggio è possibile proporre soltanto indicazioni generali in quanto i livelli plasmatici dei fattori della coagulazione necessari per una emostasi efficiente variano da paziente a paziente ed a seconda delle condizioni cliniche. Si raccomanda di somministrare elevate dosi iniziali allo scopo di ottenere un rapido aumento dei fattori della coagulazione carenti nel plasma del paziente. Tenendo conto del periodo di emivita in vivo dei fattori (fattore II appross. 50-60 ore; fattore IX appross. 12-30 ore; fattore X appross. 40-60 ore) si raccomanda di ripetere la somministrazione ad intervalli di 6-12 ore circa.

Le prove di controllo della coagulazione devono essere eseguite ad intervalli regolari.

Il tempo di protrombina è indicativo per i fattori II e X, il tempo di tromboplastina parziale per il fattore IX.

Come formula di carattere generale per il calcolo del dosaggio può essere proposta la seguente:

**Unità Internazionali richieste (UI) = peso corporeo (kg) x incremento desiderato del Tempo di Protrombina parziale (%) x 1,2**

(tale formula è basata sull'evidenza che 1 UI di Complesso Protrombinico Parziale aumenta il valore del tempo di Protrombina parziale dell'1%)

IL PROTROMPLEX TIM 3 offre il vantaggio di determinare con la somministrazione di un ridotto volume di liquido e basso contenuto proteico, un'alta concentrazione di fattori della coagulazione (II, IX, X) nel circolo, e quindi si presta ottimamente nel trattamento dei neonati o dei pazienti con ipertensione arteriosa. Gli epatopazienti con carenza dei fattori del complesso protrombinico che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico, biopsia o splenoportografia, dovranno essere trattati con PROTROMPLEX TIM 3 in modo da mantenere il valore Normotest al di sopra del 50% per alcuni giorni.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ad uno dei principi attivi.

Allergia nota all'eparina o storia di trombocitopenia indotta da eparina.

#### **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni per l'uso**

E' opportuno richiedere il consiglio di uno specialista esperto nel trattamento dei disordini della coagulazione.

Nei pazienti con deficit acquisito di fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K (per esempio come quello indotto da antagonisti della vitamina K), PROTROMPLEX TIM 3 deve essere impiegato solo quando è necessaria una rapida correzione dei livelli di complesso protrombinico, come in caso emorragie maggiori o chirurgia d'urgenza. In altri casi, di solito è sufficiente una riduzione dei dosaggi degli antagonisti della vitamina K e/o la somministrazione di vitamina K.

Pazienti che ricevono un antagonista della vitamina K possono presentare uno stato di ipercoagulabilità che può essere aggravato dall'infusione di complesso protrombinico umano. Nel deficit congenito di uno dei fattori dipendenti dalla vitamina K deve essere usato, quando disponibile, un prodotto a base dello specifico fattore della coagulazione.

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

Il PROTROMPLEX TIM 3 è ottenuto da un pool di plasma di donatori selezionati costantemente controllati per accertarne l'idoneità alla donazione.

Per la produzione del PROTROMPLEX TIM 3 sono utilizzate esclusivamente unità di plasma provenienti da Centri di Plasmaferesi autorizzati e controllate per i valori delle GPT, per l'assenza dell'antigene HBs e per l'assenza degli anticorpi anti - HIV e anti - HCV. Durante il processo di produzione il PROTROMPLEX TIM 3 è sottoposto ad un termotrattamento specifico a vapore (10 ore a 60°C ed 1 ora a 80°C) atto a ridurre ulteriormente il potenziale rischio di trasmissione di infezioni virali. In campioni di PROTROMPLEX TIM 3 contaminati con quantità note di HIV, questo metodo di inattivazione virale ha neutralizzato almeno 10<sup>6</sup> unità infettanti di HIV in vitro/ml in 3 ore. La determinazione del titolo di HIV è stata effettuata mediante incubazione con cellule HT-H9 e susseguente dosaggio della transcriptasi inversa nel surnatante delle cellule.

In conformità alle raccomandazioni del CPMP ed alle normative emanate dalla competente Autorità Sanitaria, questo preparato è stato prodotto da un pool di plasma umano ottenuto esclusivamente da singole donazioni risultate negative alla ricerca di anticorpi anti - HCV. Studi clinici devono ancora dimostrare se prodotti finiti derivanti da tale plasma sottoposto a *screening* risultino effettivamente più sicuri per quanto concerne il rischio di trasmissione di virus o di agenti patogeni molecolari rispetto ai prodotti derivati da plasma ottenuto da donazioni non controllate per la presenza di anticorpi anti - HCV.

Quando pazienti con deficit congenito o acquisito sono trattati con complesso protrombinico umano, specialmente con dosi ripetute, esiste il rischio di trombosi o di coagulazione intravascolare disseminata (CID). Il rischio può essere maggiore nel trattamento di un deficit isolato di Fattore VII, dal momento che gli altri fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K, che hanno emivite più lunghe, possono accumularsi a livelli considerevolmente più elevati del normale.

Pazienti ai quali sia somministrato complesso protrombinico umano devono essere attentamente osservati per segni e sintomi di coagulazione intravascolare o trombosi. A causa del rischio di complicazioni tromboemboliche, deve essere messo in atto un monitoraggio accurato quando il complesso protrombinico umano venga somministrato a pazienti con anamnesi di malattia coronarica, a pazienti affetti da epatopatia, a quelli in fase pre- o post-operatoria, ai neonati o ai pazienti a rischio di eventi tromboembolici o coagulazione intravascolare disseminata. In ognuna di queste situazioni il beneficio potenziale del trattamento deve essere considerato in rapporto al rischio di queste complicazioni.

Nei pazienti affetti da coagulopatie da consumo (DIC), la tendenza all'ipercoagulabilità dovrà essere corretta mediante la somministrazione di eparina prima dell'infusione di PROTROMPLEX TIM 3.

#### **4.5 Interazione con altri farmaci e altre forme di interazione**

I prodotti a base di complesso protrombinico umano neutralizzano gli effetti del trattamento con antagonisti della vitamina K, ma non si conoscono interazioni farmacologiche con altri medicinali.

##### *Interferenze con test biologici*

**Quando si effettuano test di coagulazione che sono sensibili all'eparina in pazienti trattati con alti dosaggi di complesso protrombinico umano, l'eparina, quale costituente di PROTROMPLEX TIM 3, deve essere presa in considerazione.**

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

La sicurezza del complesso protrombinico umano somministrato durante la gravidanza e l'allattamento non è stata dimostrata.

Gli studi condotti su animali non sono idonei a valutare la sicurezza riguardo alla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Pertanto, durante la gravidanza ed il periodo di allattamento, il PROTROMPLEX TIM 3 deve essere somministrato solo se chiaramente indicato.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari**

Non sono stati condotti studi riguardo gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Possono presentarsi le seguenti manifestazioni:

1. Reazioni allergiche

I derivati plasmatici umani possono talvolta provocare qualsiasi tipo di forme allergiche, dalla lieve orticaria transitoria allo shock anafilattico. In questi casi si consiglia di interrompere immediatamente la somministrazione. Le reazioni allergiche devono essere trattate con antistaminici e corticosteroidi.

Lo shock anafilattico dovrà essere immediatamente trattato con la terapia adeguata. Il polso e la pressione del sangue devono essere controllati ripetutamente. Si potrà somministrare destrosio al 5% in quei pazienti che mostrino tachicardia e/o ipotensione.

2. Allo stato attuale delle conoscenze scientifiche e tecnologiche non è possibile escludere con assoluta certezza il rischio di trasmissione di virus (sia conosciuti o ad oggi sconosciuti) per mezzo di concentrati ottenuti da plasma umano.

3. L'uso terapeutico di sangue intero o di concentrati dei fattori della coagulazione può provocare la comparsa in circolo di un inibitore. E' impossibile prevedere se e quando tale inibitore si manifesti; esso non dipende dalla quantità o dal tipo di concentrato somministrato o dalla frequenza delle infusioni. Secondo le esperienze attuali i corticosteroidi e gli immuno-soppressori non mostrano apprezzabile efficacia verso tali inibitori.

4. Disordini vascolari: in seguito alla somministrazione di complesso protrombinico umano esiste il rischio di episodi tromboembolici (vedi sezione 4.4)

Per quanto concerne la sicurezza in merito agli agenti trasmissibili, vedi sezione 4.4

#### **4.9 Sovradosaggio**

L'impiego di alte dosi di fattori del complesso protrombinico umano è stato associato a casi di infarto del miocardio, CID, trombosi venosa ed embolia polmonare. Di conseguenza, in caso di sovradosaggio, il rischio di sviluppare complicazioni tromboemboliche o CID è aumentato.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà Farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattori della coagulazione del sangue IX, II, VII\* e X in combinazione (Complesso protrombinico umano parziale), codice ATC: B02BD01  
(\* PROTROMPLEX TIM 3 non contiene fattore VII)

I fattori della coagulazione II, VII, IX e X sono sintetizzati nel fegato con l'aiuto della vitamina K e sono comunemente chiamati Complesso Protrombinico.

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

Un deficit isolato grave di Fattore VII conduce ad una ridotta formazione di Trombina e ad una tendenza al sanguinamento per la ridotta formazione di fibrina e il danno dell'emostasi primaria. Il deficit isolato di Fattore IX è una delle classiche emofilie (Emofilia B). Un deficit isolato di Fattore II o di Fattore X è molto raro, ma in forma grave possono causare una tendenza emorragica simile a quella che si osserva nell'emofilia classica.

Il deficit acquisito dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K si verifica durante il trattamento con antagonisti della vitamina K. Se il deficit diventa severo ne consegue una grave tendenza al sanguinamento, caratterizzata da emorragie retroperitoneali o cerebrali piuttosto che muscolari ed articolari. Anche una grave insufficienza epatica può determinare una marcata riduzione dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K ed una tendenza clinica al sanguinamento, che, tuttavia, è spesso complessa a causa di una contemporanea coagulazione intravascolare discreta e persistente, bassi livelli di piastrine, deficit di inibitori della coagulazione e disturbi della fibrinolisi.

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

Il PROTROMPLEX TIM 3 contiene i Fattori della coagulazione II, IX e X ed è pertanto indicato per il trattamento dei disturbi della coagulazione dovuti alla carenza del Fattore II (Protrombina), Fattore IX (Fattore Christmas) e Fattore X (Fattore Stuart Prower).

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Per quanto concerne la farmacocinetica, trattandosi di proteine plasmatiche omologhe (di origine umana) il prodotto segue il normale processo metabolico fisiologico.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il preparato, alle dosi e per la via di somministrazione consigliate in terapia umana, è praticamente privo di tossicità acuta sui comuni animali da laboratorio. I risultati degli esperimenti eseguiti nel topo, nel ratto e nel coniglio, evidenziano infatti come il preparato, anche a dosi molto elevate non abbia provocato alcuna manifestazione tossica né abbia dato luogo a letalità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Eparina

Sodio citrato

Sodio cloruro

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere mescolato con altri prodotti medicinali.

### **6.3 Validità**

Il prodotto liofilizzato è valido 18 mesi, se conservato correttamente e nell'imballaggio esterno

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente per la somministrazione al paziente.

### **6.4 Particolari precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura compresa tra +2°C e +8° C

Non congelare

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in vetro a tappo di gomma perforabile contenente la sostanza liofilizzata + flacone in vetro con il solvente. Il prodotto è disponibile nella seguente confezione:

PROTROMPLEX TIM 3 600                      flacone liofilizzato + flacone 20 ml solvente + set per la ricostituzione ed iniezione.

### **6.6 Istruzioni per l'uso, la manipolazione e lo smaltimento**

#### **Ricostituzione del liofilizzato**

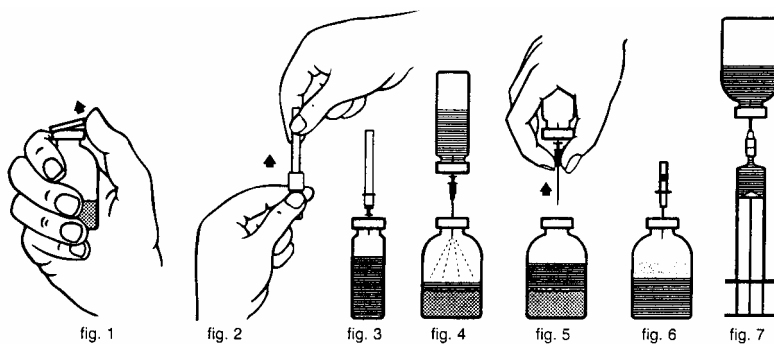
Il liofilizzato deve essere ricostituito soltanto immediatamente prima della somministrazione. Un eventuale residuo non deve essere riutilizzato.

1. Riscaldare il flacone contenente il solvente (20 ml) a temperatura ambiente (non oltre i 37°C).
2. Togliere i dischetti protettivi dai flaconi del liofilizzato e del solvente (fig. 1) e disinfettare i tappi di gomma dei due flaconi.
3. Le due estremità dell'ago di trasferimento sono protette da due cappucci in plastica congiunti da un punto di saldatura. Ruotare uno dei cappucci per rompere il punto di saldatura (fig.2), liberare l'ago ed inserirlo nel tappo di gomma del flacone del solvente (fig.3).
4. Togliere l'altro cappuccio dell'ago di trasferimento avendo cura di non toccare l'ago.

5. Capovolgere il flacone del solvente ed introdurre l'estremità libera dell'ago di trasferimento fino a metà della sua lunghezza nel tappo di gomma del flacone del liofilizzato (fig.4). Poiché il flacone con la sostanza liofilizzata è sottovuoto, il solvente verrà aspirato all'interno.
6. Separare il flacone del solvente, con l'ago inserito, dal flacone del liofilizzato (fig.5) ed agitare leggermente quest'ultimo per favorirne il discioglimento.
7. Dopo il completo discioglimento della sostanza liofilizzata inserire l'ago da sfiato (fig.6); la schiuma eventualmente formatasi si dissolverà rapidamente. Togliere l'ago da sfiato.

**Iniezione**

1. Ruotare il cappuccio protettivo dell'ago filtro per rompere la saldatura e toglierlo. Applicare l'ago filtro alla siringa monouso ed aspirare la soluzione nella siringa (fig.7).
2. Togliere l'ago filtro ed applicare alla siringa l'ago per iniezione (o l'ago a farfalla). Somministrare la soluzione lentamente (non oltre 2 ml/min.) per via endovenosa.



Qualora la soluzione venga somministrata con set da infusione, è indispensabile che esso sia munito di filtro.

**7 Titolare dell'autorizzazione al commercio**

BAXTER AG - Industriestraße, 67 - A 1220 Vienna

Concessionaria: Baxter S.p.A. - V.le Tiziano, 25 - I 00196 Roma

**8 Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

PROTROMPLEX TIM 3 600 U.I./20 ml polvere e solvente per infusione A.I.C. n. 023288032

**9 Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione**

Aprile 1984/Giugno 2005

**10 Data della revisione del testo**

.....