PROTHROMPLEX®

(fatores II, VII, IX e X de coagulação)

Takeda Pharma Ltda.

Pó Liofilizado para Solução Injetável

500 UI

600 UI

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

APRESENTAÇÃO
PROTHROMPLEX 500 UI:
Embalagem contendo 1 frasco-ampola com 500 UI (Unidades Internacionais) de pó liofilizado para solução injetável de complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação), 1 frasco-ampola com 17 mL de diluente (água para injetáveis) e dispositivo de reconstituição (Mix2Vial®).

PROTHROMPLEX 600 UI:
Embalagem contendo: 1 frasco-ampola com 600 UI pó liofilizado para solução injetável de complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação), 1 frasco-ampola com 20 mL de diluente (água para injetáveis) e conjunto de reconstituição e infusão.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

	PROTHROMPLEX 500 UI		**PROTHROMPLEX 600 UI**	
	Por frasco-ampola (UI)	**Após reconstituição com água para injetáveis 17 mL (UI/mL)**	**Por frasco-ampola (UI)**	**Após reconstituição com água para injetáveis 20 mL (UI/mL)**
fator II de coagulação	375 - 708	22,5 – 42,5	450 - 850	22,5 – 42,5
fator VII de coagulação	417	25	500	25
fator IX de coagulação	500	30	600	30
fator X de coagulação	500	30	600	30

PROTHROMPLEX 500 UI:
O teor total de proteína por frasco-ampola é de 250 a 625 mg. A atividade específica do produto é de pelo menos 0,6 UI/mg, em relação à atividade do fator IX.

Um frasco-ampola contém pelo menos 333 UI de proteína C co-purificada com os fatores de coagulação sanguíneo.

Excipientes: cloreto de sódio, citrato de sódio di-hidratado, heparina sódica (0,2 – 0,5 UI/UI de fator IX), antitrombina III (12,5 – 25 UI por frasco-ampola ou 0,75 – 1,5 UI/mL) e água para injetáveis.

PROTHROMPLEX 600 UI:
O teor total de proteína por frasco-ampola é de 300 a 750 mg. A atividade específica do produto é de pelo menos 0,6 UI/mg, em relação à atividade do fator IX.

Um frasco 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 (0,2 – 0,5 UI/UI de fator IX), antitrombina III (15 – 30 UI por frasco-ampola ou 0,75 – 1,5 UI/mL) e água para injetáveis.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
PROTHROMPLEX é indicado para tratamento e profilaxia de distúrbios de coagulação do sangue causados por uma deficiência congênita 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 antagonistas da vitamina K;
- Deficiência de vitamina K (distúrbios de reabsorção, alimentação parenteral prolongada);
- Lesão do parênquima hepático (hepatite, cirrose hepática, lesão hepática tóxica grave);
- Coagulação intravascular disseminada (CID), 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 congênita dos fatores II, VII, IX e X, simples ou combinada.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

PROTHROMPLEX é uma preparação feita a partir de plasma humano (a parte líquida do sangue). PROTHROMPLEX contém fatores de coagulação II, VII, IX e X (fatores de coagulação do complexo protrombínico). Estes fatores de coagulação são dependentes de vitamina K e, como a vitamina K, desempenham um papel importante na coagulação do sangue. No caso de deficiência de um destes fatores, o sangue não coagula tão rapidamente como no normal, o que conduz a um aumento da tendência ao sangramento.
A administração de concentrados de complexo protrombínico proporciona aumento dos níveis plasmáticos dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K e pode corrigir temporariamente os problemas de coagulação em pacientes com deficiência de um ou vários desses fatores.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve usar PROTHROMPLEX se:

- For alérgico aos fatores de coagulação ou a qualquer outro componente deste medicamento;
- Tiver alergia conhecida à heparina ou se tiver ou suspeita ter tido uma queda de plaquetas sanguíneas, células importantes para a coagulação do sangue, desencadeada pela heparina (trombocitopenia induzida pela heparina).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Converse com seu médico antes de usar PROTHROMPLEX.
Reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas e choque anafilático, foram relatadas com o uso de PROTHROMPLEX. Se ocorrerem reações alérgicas ou do tipo anafilática, a infusão deve ser interrompida imediatamente. Um tratamento médico adequado deve estar disponível para uso imediato em caso de reação anafilática.
Em todas as situações abaixo, o médico irá avaliar cuidadosamente os benefícios do tratamento com PROTHROMPLEX contra o potencial risco destas complicações:
- Se você 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 você 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 você faz uso de medicamentos para inibir a coagulação do sangue (antagonistas da vitamina K):
Você pode ter uma maior disposição para a coagulação, que pode ser aumentada através da infusão do concentrado de complexo protrombínico humano.

- Se você tem deficiência congênita ou adquirida de fatores de coagulação e é tratado com concentrado de complexo protrombínico, especialmente com doses repetidas, porque existe um risco de trombose e coagulação intravascular disseminada. Eventos tromboembólicos arteriais e venosos, incluindo infarto do

miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar, bem como coagulação intravascular disseminada, foram relatados com o uso de PROTHROMPLEX.
O risco de trombose e coagulação intravascular disseminada pode ser maior no tratamento da deficiência isolada de fator VII, uma vez que os outros fatores de coagulação dependentes da vitamina K, com meias-vidas mais longas, podem se acumular em níveis consideravelmente mais elevados do que o normal.

- Devido ao risco potencial de ocorrência de complicações tromboembólicas, deve ser feito um monitoramento cuidadoso se você utilizar concentrados de complexo protrombínico e se você pertencer a um dos seguintes grupos:

Recém-nascidos;
Pacientes pré e pós-cirurgia;
Pacientes com risco de complicações tromboembólicas ou coagulação intravascular disseminada;
Pacientes que apresentam histórico de doença dos vasos coronários ou infarto do miocárdio;
Pacientes com doença hepática.

Ao utilizar concentrado de complexo protrombínico (incluindo PROTHROMPLEX), você pode desenvolver anticorpos inibidores circulantes que inibem um ou mais fatores do complexo protrombínico humanoresistência. A presença de tais inibidores pode manifestar-se como uma resposta insuficiente ao tratamento.

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).

Seu médico pode recomendar que você considere a vacinação contra a hepatite A e B, se você 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, sejam registrados o nome e o número do lote do produto, de forma a manter um registo dos lotes utilizados.

Gravidez, amamentação e fertilidade
Não há dados suficientes do uso de PROTHROMPLEX em mulheres grávidas ou lactantes.

Se você está grávida ou amamentando, suspeita de estar grávida ou está planejando ter um bebê, pergunte para seu médico ou farmacêutico antes de usar este medicamento. 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.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Populações especiais:
Pacientes idosos
Não há dados disponíveis sobre o uso de PROTHROMPLEX em pacientes geriátricos.

Pacientes com insuficiência hepática
Não há dados disponíveis sobre o uso de PROTHROMPLEX em pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes com insuficiência renal
Não há dados disponíveis sobre o uso de PROTHROMPLEX em pacientes com insuficiência renal.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
O efeito de PROTHROMPLEX sobre a capacidade de dirigir ou utilizar máquinas não é conhecido.

Abuso e Dependência
PROTHROMPLEX não tem potencial conhecido para abuso ou dependência.

Interferência em exames laboratoriais
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.

PROTHROMPLEX contém sódio
PROTHROMPLEX 500 UI contém 68 mg de sódio por frasco (valor calculado) ou 0,14 mg de sódio por unidade internacional. Se você faz dieta de restrição de sal (sódio) ou toma medicamento para controlar a pressão arterial, consulte o médico antes de usar este medicamento.
Esta quantidade é equivalente a 3,4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS (2 g de sódio para adultos).

PROTHROMPLEX 600 UI contém 81,7 mg de sódio por frasco (valor calculado) ou 0,14 mg de sódio por unidade internacional. Se você faz dieta de restrição de sal (sódio) ou toma medicamento para controlar a pressão arterial, consulte o médico antes de usar este medicamento.
Esta quantidade é equivalente a 4,1% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS (2 mg de sódio para adultos).

Interações medicamentosas
Avise seu médico ou farmacêutico se você está tomando/administrando ou recentemente tomou/administrou outro medicamento, incluindo medicamentos obtidos sem prescrição.

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C). Não congelar. Manter o frasco na embalagem original para proteger da luz.

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. A solução pronta para uso não deve ser devolvida a geladeira.

PROTHROMPLEX é um pó ou sólido friável branco a levemente colorido.
Após a reconstituição: a solução de PROTHROMPLEX é incolor a ligeiramente amarelada e límpida a ligeiramente turva e essencialmente isenta de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Abaixo, são fornecidas apenas orientações gerais sobre dosagem, exceto para o tratamento de hemorragias (sangramentos) e profilaxia perioperatória de hemorragias durante tratamento com antagonistas da vitamina K.

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de distúrbios da coagulação.

A dosagem e a duração da terapia de substituição dependem da gravidade do distúrbio da coagulação, da localização e extensão do sangramento e da condição clínica do paciente.

A dosagem e a frequência de administração devem ser calculadas para cada paciente. Os intervalos de dosagem devem ser ajustados às diferentes meias-vidas circulantes dos vários fatores de coagulação no complexo de protrombina.

Os requisitos de dosagem individuais só podem ser identificados com base em testes de avaliação laboratorial da coagulação sanguínea (por exemplo, teste de Quick, RNI (Relação Normatizada Internacional), tempo de protrombina) e monitoramento contínuo da condição clínica do paciente.

Em caso de intervenções cirúrgicas de grande porte, é essencial o monitoramento preciso da terapia de substituição por meio de testes de coagulação (ensaios específicos do fator de coagulação e/ou testes globais dos níveis do complexo protrombínico).

Prevenção de hemorragias em cirurgias durante o tratamento com antagonista da vitamina K

Em hemorragias graves ou antes de operações com alto risco de sangramento, os valores normais (teste de Quick de 100%, RNI 1,0) devem ser o objetivo.
A seguinte regra geral se aplica: 1 UI fator IX/kg de peso corporal aumenta o valor do teste de Quick em cerca de 1%.
Se a administração de PROTHROMPLEX for baseada na medição do RNI, a dose dependerá do RNI antes do tratamento e do RNI alvo.
A dosagem na tabela abaixo deve ser seguida.

Dosagem de PROTHROMPLEX de acordo com as medições iniciais de RNI (Relação Normatizada Internacional)	
RNI	**Dose UI/kg (UIs refere ao Fator IX)**
2,0 - 3,9	25
4,0 – 6,0	35
> 6,0	50

A correção do comprometimento da hemostasia induzido pelo antagonista da vitamina K persiste por aproximadamente 6 a 8 horas. No entanto, os efeitos da vitamina K, se administrados simultaneamente, geralmente são alcançados dentro de 4 a 6 horas. Assim, o tratamento repetido com complexo de protrombina humana geralmente não é necessário quando a vitamina K for administrada.

Como essas recomendações são empíricas e a recuperação e a duração do efeito podem variar, o monitoramento do RNI durante o tratamento é obrigatório.

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 à 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 – 5 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 viv*o 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.

Dose única máxima:
Para corrigir o RNI, não é necessário ultrapassar a dose de 50 UI/kg. Se a gravidade do sangramento exigir uma dose mais alta, o risco/benefício deve ser avaliado pelo médico.

Incompatibilidades
Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto com o diluente (água para injetáveis) contido na embalagem.

Assim como com todas as preparações de fator de coagulação, a eficácia e tolerância do medicamento podem ser prejudicadas 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
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.

Para a reconstituição, use somente o conjunto ou dispositivo para reconstituição fornecido.

Reconstituir PROTHROMPLEX imediatamente antes da administração. A solução deve ser utilizada de imediato, pois não contém conservantes. A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada por três horas a 20 - 25°C.

Modo de usar

PROTHROMPLEX 500 UI:
Reconstituição do pó liofilizado com a solução diluente utilizando o dispositivo de reconstituição (Mix2Vial®)
Lavar as mãos e usar a técnica asséptica
Aquecer o frasco fechado contendo o diluente (água para injetáveis) à temperatura ambiente ou temperatura corpórea (máximo de 37°C).

1. Remover as tampas protetoras dos frascos do pó liofilizado e do diluente (Fig. A).
2. Desinfetar as tampas de borracha de ambos os frascos utilizando um lenço embebido em álcool para cada tampa (Fig. B). Deixar a tampa secar. Colocas os frascos em superfície plana.
3. Abrir a embalagem contendo o dispositivo de reconstituição Mix2Vial®, retirando completamente a tampa (Fig. C). Não retirar o dispositivo da embalagem.
4. Virar a embalagem do Mix2Vial® de cabeça para baixo sobre o frasco de diluente (Fig. D). Encaixar firmemente a extremidade de plástico azul do Mix2Vial® no centro da tampa de borracha do frasco de diluente, conectando o dispositivo ao frasco. Retirar a embalagem do Mix2Vial®, sem tocar na extremidade de plástico transparente do conjunto.
5. Virar o frasco de diluente com o Mix2Vial® sobre o frasco contendo o pó liofilizado (Fig. E). Encaixar firmemente a extremidade de plástico transparente do Mix2Vial® no centro da tampa de borracha do frasco de pó liofilizado. Segurar os frascos encaixados, aguardando todo o diluente ser transferido para o frasco de pó liofiolizado. Esta transferência ocorre por vácuo. Não utilizar se o vácuo tiver sido perdido e o diluente não fluir para o frasco do pó liofilizado. Verificar se todo o diluente foi transferido para o frasco de concentrado.
6. Gire suavemente e continuamente os frascos, ainda conectados, até o pó dissolver completamente (Fig. F). Não agitar. Não refrigerar após a reconstituição.
7. Desconectar os dois frascos girando a extremidade de plástico azul do Mix2Vial® no sentido anti-horário, separando-a suavemente da tampa encaixada no frasco contendo a solução reconstituída

(Fig. G). Não tocar na extremidade da tampa de plástico transparente encaixada no frasco contendo a solução reconstituída.

8. Puxar o êmbolo de uma seringa plástica descartável estéril até o volume necessário (Fig. H). Este será o volume de solução reconstituída que será retirado do frasco.
9. Conectar a seringa a extremidade da tampa de plástico transparente girando a seringa no sentido horário (Fig. I).
10. Empurrar o êmbolo da seringa para pressurizar o frasco (Fig. J).
11. Ainda com o frasco contendo a solução reconstituída e seringa conectados, virar o frasco de cabeça para baixo sobre a seringa (Fig. K). Transferir a solução para seringa puxando o êmbolo lentamente. Manter o êmbolo da seringa pressionado. Não empurrar e puxar o êmbolo várias vezes.
12. Desconectar a seringa da tampa encaixada no frasco girando-a no sentido anti-horário (Fig. L). A solução reconstituída deve ser límpida ou ligeiramente opalescente. Não utilizar se estiver turva ou com partículas.


Fig. A


Fig. B


Fig. C


Fig. D


Fig. E


Fig. F


Fig. G


Fig. H


Fig. I


Fig. J


Fig. K


Fig. L

Infusão

Antes da administração, verificar visualmente a solução reconstituída para a presença de partículas ou descolorações. O filtro incluído no dispositivo Mix2Vial® remove completamente as partículas, sem alterar o cálculo da dose. Não utilizar se, após a filtragem, a solução estiver turva ou com partículas.
Necessário adquirir agulhas:

- Um equipo de infusão (*scalp*) é recomendado para administração intravenosa (tamanho 23G ou 25G).

Usar técnica asséptica

1. Conectar a agulha de infusão à seringa contendo a solução reconstituída. Para maior conforto recomenda-se o uso de um equipo de infusão (*scalp).* Remover, cuidadosamente, as bolhas de ar contidas na seringa, batendo levemente na seringa e empurrando o êmbolo lentamente até expulsar o ar.
2. Colocar um garrote no paciente e desinfetar o local da aplicação.
3. Injetar, lentamente, a solução por via intravenosa a uma velocidade máxima de 2 mL/min (equivalente a 60 UI/min).
   Observação: não remova o *scalp* até que todas as seringas necessárias tenham sido administradas.
4. Retire a agulha da veia e pressione o local de infusão com gaze estéril por alguns minutos.

Não recoloque a tampa da agulha. Descarte a agulha, a seringa e os frascos vazios em um recipiente rígido para materiais perfurocortantes. Não descartar no lixo doméstico comum.

PROTHROMPLEX 600 UI:

Reconstituição do pó liofilizado com a solução diluente utilizando o conjunto de reconstituição e infusão
Lavar as mãos e usar a técnica asséptica. Usar técnica asséptica.

Aquecer o frasco fechado contendo o diluente (água para injetáveis) à temperatura ambiente ou temperatura corpórea (máximo 37°C).

1. Remover as tampas protetoras dos frascos do pó liofilizado e do diluente (Fig. A) e desinfetar as tampas de borracha de ambos os frascos.
2. Remover a proteção de uma das extremidades da agulha de transferência fornecida, girando e retirando-a (Fig. B) e inserir a agulha através da tampa de borracha do frasco de diluente (Fig. C).
3. Remover a proteção da outra extremidade da agulha de transferência fornecida, tendo o cuidado de não tocar na extremidade exposta.
4. Inverter o frasco de diluente sobre o frasco do pó liofilizado e inserir a extremidade livre da agulha de transferência através da tampa de borracha do frasco do pó liofilizado (Fig. D). O diluente será aspirado para dentro do frasco do pó liofilizado por vácuo.
5. Desconectar os dois frascos removendo a agulha de transferência do frasco do pó liofilizado (Fig. E). Agitar suavemente ou girar o frasco do pó liofilizado para acelerar a dissolução.
6. Após completa dissolução, inserir a agulha de aeração fornecida (Fig. F) e qualquer espuma que tenha se formado desaparecerá. Remover a agulha de aeração.

Infusão
Antes da administração, verificar visualmente a solução reconstituída para a presença de partículas ou descolorações.

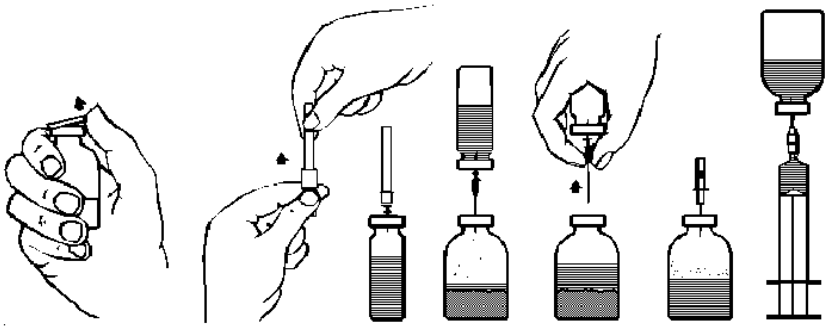
Necessário adquirir agulhas:

- Um equipo de infusão (*scalp*) é recomendado para administração intravenosa (tamanho 23G ou 25G).

Usar técnica asséptica

1. Remover a proteção de uma das extremidades da agulha de filtro fornecida, girando-a, 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. A velocidade de infusão recomendada não deve exceder 2 mL/min (equivalente a 60 UI/min).

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



Após a administração, descartar todas as agulhas sem tampa, juntamente com a seringa e/ou o equipo 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.

7. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Assim como toda terapia com derivados de plasma, existe a possibilidade de o paciente desenvolver reação alérgica súbita (reação anafilática). Em casos isolados, pode ocorrer reação de hipersensibilidade grave, incluindo choque.
Portanto, é importante estar atento aos primeiros sinais 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 observados um ou mais sinais listados acima, interromper a infusão imediatamente. Vários sinais requerem tratamento emergencial imediato.

Durante o tratamento com concentrado de complexo protrombínico, pode haver formação de coágulos de sangue (trombose) que podem ser levados na corrente sanguínea (embolia). Isso pode acarretar complicações como: infarto do miocárdio, aumento do consumo de plaquetas e fatores de coagulação com a pronunciada formação de coágulos nos vasos sanguíneos (coagulação intravascular disseminada), obstrução das veias por coágulos de sangue (trombose venosa) e obstrução de um vaso sanguíneo pulmonar por um coágulo de sangue (embolia pulmonar).

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

- Reação muito comum: ≥1/10
- Reação comum: ≥1/100 a < 1/10
- Reação incomum: ≥1/1.000 a < 1/100
- Reação rara: ≥1/10.000 a < 1/1.000
- Reação muito rara: < 1/10.000
- Desconhecido: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

As seguintes reações adversas podem ocorrer comumente (≥1/100 a <1/10) durante o uso de PROTHROMPLEX:

- Ataque cardíaco (infarto agudo do miocárdio);
- Trombose venosa;
- Dificuldade respiratória;
- 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 podem ocorrer em frequência desconhecida durante o uso de PROTHROMPLEX:

- Formação de coágulos de sangue em todo o corpo (coagulação intravascular disseminada) e 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 e hipersensibilidade;
- Acidente vascular cerebral e dor de cabeça;
- Palpitações (taquicardia);
- Trombose arterial, queda da pressão arterial (hipotensão) e vermelhidão da pele (rubor);
- Oclusão de um vaso pulmonar por um coágulo de sangue (embolia pulmonar), falta de ar (dispneia) e sibilos;
- Vômito e enjoo (náuseas);
- Urticária no corpo todo, *rash* (exantema eritematoso) e coceira (prurido).

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.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

8. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em caso de superdose, existe o risco do desenvolvimento de complicações tromboembólicas ou coagulação intravascular disseminada. O uso de doses elevadas de concentrado de complexo de protrombínico humano tem sido associada a casos de infarto do miocárdio, coagulação intravascular disseminada, trombose venosa e embolia pulmonar.
Se você tiver outras dúvidas do uso deste medicamento, pergunte ao seu médico ou ao farmacêutico.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro - 1.0639.0294

Importado e Registrado por:
Takeda Pharma Ltda.
CNPJ 60.397.775/0001-74
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Jaguariúna-SP, Brasil

Produzido por:
Takeda Manufacturing Austria AG
Viena, Áustria

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SAC 0800-7710345

PKT_0226_0326_VP

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/03/2026.

PROTHROMPLEX®

(fatores II, VII, IX e X de coagulação)

Takeda Pharma Ltda.

Pó Liofilizado para Solução Injetável

500 UI

600 UI

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

APRESENTAÇÃO
PROTHROMPLEX 500 UI:
Embalagem contendo 1 frasco-ampola com 500 UI (Unidades Internacionais) de pó liofilizado para solução injetável de complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação), 1 frasco-ampola com 17 mL de diluente (água para injetáveis) e dispositivo de reconstituição (Mix2Vial®).

PROTHROMPLEX 600 UI:
Embalagem contendo: 1 frasco-ampola com 600 UI pó liofilizado para solução injetável de complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X de coagulação), 1 frasco-ampola com 20 mL de diluente (água para injetáveis) e conjunto de reconstituição e infusão.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

	PROTHROMPLEX 500 UI		**PROTHROMPLEX 600 UI**	
	Por frasco-ampola (UI)	**Após reconstituição com água para injetáveis 17 mL (UI/mL)**	**Por frasco-ampola (UI)**	**Após reconstituição com água para injetáveis 20 mL (UI/mL)**
fator II de coagulação	375 - 708	22,5 – 42,5	450 - 850	22,5 – 42,5
fator VII de coagulação	417	25	500	25
fator IX de coagulação	500	30	600	30
fator X de coagulação	500	30	600	30

PROTHROMPLEX 500 UI:
O teor total de proteína por frasco-ampola é de 250 a 625 mg. A atividade específica do produto é de pelo menos 0,6 UI/mg, em relação à atividade do fator IX.

Um frasco-ampola contém pelo menos 333 UI de proteína C co-purificada com os fatores de coagulação sanguíneo.

Excipientes: cloreto de sódio, citrato de sódio di-hidratado, heparina sódica (0,2 – 0,5 UI/UI de fator IX), antitrombina III (12,5 – 25 UI por frasco-ampola ou 0,75 – 1,5 UI/mL) e água para injetáveis.

PROTHROMPLEX 600 UI:
O teor total de proteína por frasco-ampola é de 300 a 750 mg. A atividade específica do produto é de pelo menos 0,6 UI/mg, em relação à atividade do fator IX.

Um frasco 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 (0,2 – 0,5 UI/UI de fator IX), antitrombina III (15 – 30 UI por frasco-ampola ou 0,75 – 1,5 UI/mL) e água para injetáveis.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
PROTHROMPLEX é indicado para tratamento e profilaxia de distúrbios de coagulação do sangue causados por uma deficiência congênita 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 antagonistas da vitamina K;
- Deficiência de vitamina K (distúrbios de reabsorção, alimentação parenteral prolongada);
- Lesão do parênquima hepático (hepatite, cirrose hepática, lesão hepática tóxica grave);
- Coagulação intravascular disseminada (CID), 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 congênita dos fatores II, VII, IX e X, simples ou combinada.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

PROTHROMPLEX é uma preparação feita a partir de plasma humano (a parte líquida do sangue). PROTHROMPLEX contém fatores de coagulação II, VII, IX e X (fatores de coagulação do complexo protrombínico). Estes fatores de coagulação são dependentes de vitamina K e, como a vitamina K, desempenham um papel importante na coagulação do sangue. No caso de deficiência de um destes fatores, o sangue não coagula tão rapidamente como no normal, o que conduz a um aumento da tendência ao sangramento.
A administração de concentrados de complexo protrombínico proporciona aumento dos níveis plasmáticos dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K e pode corrigir temporariamente os problemas de coagulação em pacientes com deficiência de um ou vários desses fatores.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve usar PROTHROMPLEX se:

- For alérgico aos fatores de coagulação ou a qualquer outro componente deste medicamento;
- Tiver alergia conhecida à heparina ou se tiver ou suspeita ter tido uma queda de plaquetas sanguíneas, células importantes para a coagulação do sangue, desencadeada pela heparina (trombocitopenia induzida pela heparina).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Converse com seu médico antes de usar PROTHROMPLEX.
Reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas e choque anafilático, foram relatadas com o uso de PROTHROMPLEX. Se ocorrerem reações alérgicas ou do tipo anafilática, a infusão deve ser interrompida imediatamente. Um tratamento médico adequado deve estar disponível para uso imediato em caso de reação anafilática.
Em todas as situações abaixo, o médico irá avaliar cuidadosamente os benefícios do tratamento com PROTHROMPLEX contra o potencial risco destas complicações:

- Se você 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 você 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 você faz uso de medicamentos para inibir a coagulação do sangue (antagonistas da vitamina K):
Você pode ter uma maior disposição para a coagulação, que pode ser aumentada através da infusão do concentrado de complexo protrombínico humano.

- Se você tem deficiência congênita ou adquirida de fatores de coagulação e é tratado com concentrado de complexo protrombínico, especialmente com doses repetidas, porque existe um risco de trombose e coagulação intravascular disseminada. Eventos tromboembólicos arteriais e venosos, incluindo infarto do

miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar, bem como coagulação intravascular disseminada, foram relatados com o uso de PROTHROMPLEX.
O risco de trombose e coagulação intravascular disseminada pode ser maior no tratamento da deficiência isolada de fator VII, uma vez que os outros fatores de coagulação dependentes da vitamina K, com meias-vidas mais longas, podem se acumular em níveis consideravelmente mais elevados do que o normal.

- Devido ao risco potencial de ocorrência de complicações tromboembólicas, deve ser feito um monitoramento cuidadoso se você utilizar concentrados de complexo protrombínico e se você pertencer a um dos seguintes grupos:

Recém-nascidos;
Pacientes pré e pós-cirurgia;
Pacientes com risco de complicações tromboembólicas ou coagulação intravascular disseminada;
Pacientes que apresentam histórico de doença dos vasos coronários ou infarto do miocárdio;
Pacientes com doença hepática.

Ao utilizar concentrado de complexo protrombínico (incluindo PROTHROMPLEX), você pode desenvolver anticorpos inibidores circulantes que inibem um ou mais fatores do complexo protrombínico humanoresistência. A presença de tais inibidores pode manifestar-se como uma resposta insuficiente ao tratamento.

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).

Seu médico pode recomendar que você considere a vacinação contra a hepatite A e B, se você 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, sejam registrados o nome e o número do lote do produto, de forma a manter um registo dos lotes utilizados.

Gravidez, amamentação e fertilidade
Não há dados suficientes do uso de PROTHROMPLEX em mulheres grávidas ou lactantes.

Se você está grávida ou amamentando, suspeita de estar grávida ou está planejando ter um bebê, pergunte para seu médico ou farmacêutico antes de usar este medicamento. 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.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Populações especiais:
Pacientes idosos
Não há dados disponíveis sobre o uso de PROTHROMPLEX em pacientes geriátricos.

Pacientes com insuficiência hepática
Não há dados disponíveis sobre o uso de PROTHROMPLEX em pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes com insuficiência renal
Não há dados disponíveis sobre o uso de PROTHROMPLEX em pacientes com insuficiência renal.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
O efeito de PROTHROMPLEX sobre a capacidade de dirigir ou utilizar máquinas não é conhecido.

Abuso e Dependência
PROTHROMPLEX não tem potencial conhecido para abuso ou dependência.

Interferência em exames laboratoriais
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.

PROTHROMPLEX contém sódio
PROTHROMPLEX 500 UI contém 68 mg de sódio por frasco (valor calculado) ou 0,14 mg de sódio por unidade internacional. Se você faz dieta de restrição de sal (sódio) ou toma medicamento para controlar a pressão arterial, consulte o médico antes de usar este medicamento.
Esta quantidade é equivalente a 3,4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS (2 g de sódio para adultos).

PROTHROMPLEX 600 UI contém 81,7 mg de sódio por frasco (valor calculado) ou 0,14 mg de sódio por unidade internacional. Se você faz dieta de restrição de sal (sódio) ou toma medicamento para controlar a pressão arterial, consulte o médico antes de usar este medicamento.
Esta quantidade é equivalente a 4,1% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS (2 mg de sódio para adultos).

Interações medicamentosas
Avise seu médico ou farmacêutico se você está tomando/administrando ou recentemente tomou/administrou outro medicamento, incluindo medicamentos obtidos sem prescrição.

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C). Não congelar. Manter o frasco na embalagem original para proteger da luz.

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. A solução pronta para uso não deve ser devolvida a geladeira.

PROTHROMPLEX é um pó ou sólido friável branco a levemente colorido.
Após a reconstituição: a solução de PROTHROMPLEX é incolor a ligeiramente amarelada e límpida a ligeiramente turva e essencialmente isenta de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Abaixo, são fornecidas apenas orientações gerais sobre dosagem, exceto para o tratamento de hemorragias (sangramentos) e profilaxia perioperatória de hemorragias durante tratamento com antagonistas da vitamina K.

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de distúrbios da coagulação.

A dosagem e a duração da terapia de substituição dependem da gravidade do distúrbio da coagulação, da localização e extensão do sangramento e da condição clínica do paciente.

A dosagem e a frequência de administração devem ser calculadas para cada paciente. Os intervalos de dosagem devem ser ajustados às diferentes meias-vidas circulantes dos vários fatores de coagulação no complexo de protrombina.

Os requisitos de dosagem individuais só podem ser identificados com base em testes de avaliação laboratorial da coagulação sanguínea (por exemplo, teste de Quick, RNI (Relação Normatizada Internacional), tempo de protrombina) e monitoramento contínuo da condição clínica do paciente.

Em caso de intervenções cirúrgicas de grande porte, é essencial o monitoramento preciso da terapia de substituição por meio de testes de coagulação (ensaios específicos do fator de coagulação e/ou testes globais dos níveis do complexo protrombínico).

Prevenção de hemorragias em cirurgias durante o tratamento com antagonista da vitamina K

Em hemorragias graves ou antes de operações com alto risco de sangramento, os valores normais (teste de Quick de 100%, RNI 1,0) devem ser o objetivo.
A seguinte regra geral se aplica: 1 UI fator IX/kg de peso corporal aumenta o valor do teste de Quick em cerca de 1%.
Se a administração de PROTHROMPLEX for baseada na medição do RNI, a dose dependerá do RNI antes do tratamento e do RNI alvo.
A dosagem na tabela abaixo deve ser seguida.

Dosagem de PROTHROMPLEX de acordo com as medições iniciais de RNI (Relação Normatizada Internacional)	
RNI	**Dose UI/kg (UIs refere ao Fator IX)**
2,0 - 3,9	25
4,0 – 6,0	35
> 6,0	50

A correção do comprometimento da hemostasia induzido pelo antagonista da vitamina K persiste por aproximadamente 6 a 8 horas. No entanto, os efeitos da vitamina K, se administrados simultaneamente, geralmente são alcançados dentro de 4 a 6 horas. Assim, o tratamento repetido com complexo de protrombina humana geralmente não é necessário quando a vitamina K for administrada.

Como essas recomendações são empíricas e a recuperação e a duração do efeito podem variar, o monitoramento do RNI durante o tratamento é obrigatório.

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 à 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 – 5 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.

Dose única máxima:
Para corrigir o RNI, não é necessário ultrapassar a dose de 50 UI/kg. Se a gravidade do sangramento exigir uma dose mais alta, o risco/benefício deve ser avaliado pelo médico.

Incompatibilidades
Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto com o diluente (água para injetáveis) contido na embalagem.

Assim como com todas as preparações de fator de coagulação, a eficácia e tolerância do medicamento podem ser prejudicadas 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
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.

Para a reconstituição, use somente o conjunto ou dispositivo para reconstituição fornecido.

Reconstituir PROTHROMPLEX imediatamente antes da administração. A solução deve ser utilizada de imediato, pois não contém conservantes. A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada por três horas a 20 - 25°C.

Modo de usar

PROTHROMPLEX 500 UI:
Reconstituição do pó liofilizado com a solução diluente utilizando o dispositivo de reconstituição (Mix2Vial®)
Lavar as mãos e usar a técnica asséptica
Aquecer o frasco fechado contendo o diluente (água para injetáveis) à temperatura ambiente ou temperatura corpórea (máximo de 37°C).

1. Remover as tampas protetoras dos frascos do pó liofilizado e do diluente (Fig. A).
2. Desinfetar as tampas de borracha de ambos os frascos utilizando um lenço embebido em álcool para cada tampa (Fig. B). Deixar a tampa secar. Colocas os frascos em superfície plana.
3. Abrir a embalagem contendo o dispositivo de reconstituição Mix2Vial®, retirando completamente a tampa (Fig. C). Não retirar o dispositivo da embalagem.
4. Virar a embalagem do Mix2Vial® de cabeça para baixo sobre o frasco de diluente (Fig. D). Encaixar firmemente a extremidade de plástico azul do Mix2Vial® no centro da tampa de borracha do frasco de diluente, conectando o dispositivo ao frasco. Retirar a embalagem do Mix2Vial®, sem tocar na extremidade de plástico transparente do conjunto.
5. Virar o frasco de diluente com o Mix2Vial® sobre o frasco contendo o pó liofilizado (Fig. E). Encaixar firmemente a extremidade de plástico transparente do Mix2Vial® no centro da tampa de borracha do frasco de pó liofilizado. Segurar os frascos encaixados, aguardando todo o diluente ser transferido para o frasco de pó liofiolizado. Esta transferência ocorre por vácuo. Não utilizar se o vácuo tiver sido perdido e o diluente não fluir para o frasco do pó liofilizado. Verificar se todo o diluente foi transferido para o frasco de concentrado.
6. Gire suavemente e continuamente os frascos, ainda conectados, até o pó dissolver completamente (Fig. F). Não agitar. Não refrigerar após a reconstituição.
7. Desconectar os dois frascos girando a extremidade de plástico azul do Mix2Vial® no sentido anti-horário, separando-a suavemente da tampa encaixada no frasco contendo a solução reconstituída (Fig. G). Não tocar na extremidade da tampa de plástico transparente encaixada no frasco contendo a solução reconstituída.

8. Puxar o êmbolo de uma seringa plástica descartável estéril até o volume necessário (Fig. H). Este será o volume de solução reconstituída que será retirado do frasco.
9. Conectar a seringa a extremidade da tampa de plástico transparente girando a seringa no sentido horário (Fig. I).
10. Empurrar o êmbolo da seringa para pressurizar o frasco (Fig. J).
11. Ainda com o frasco contendo a solução reconstituída e seringa conectados, virar o frasco de cabeça para baixo sobre a seringa (Fig. K). Transferir a solução para seringa puxando o êmbolo lentamente. Manter o êmbolo da seringa pressionado. Não empurrar e puxar o êmbolo várias vezes.
12. Desconectar a seringa da tampa encaixada no frasco girando-a no sentido anti-horário (Fig. L). A solução reconstituída deve ser límpida ou ligeiramente opalescente. Não utilizar se estiver turva ou com partículas.


Fig. A


Fig. B

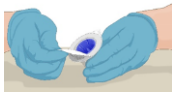

Fig. C


Fig. D


Fig. E


Fig. F


Fig. G


Fig. H


Fig. I


Fig. J


Fig. K


Fig. L

Infusão

Antes da administração, verificar visualmente a solução reconstituída para a presença de partículas ou descolorações. O filtro incluído no dispositivo Mix2Vial® remove completamente as partículas, sem alterar o cálculo da dose. Não utilizar se, após a filtragem, a solução estiver turva ou com partículas.

Necessário adquirir agulhas:

- Um equipo de infusão (*scalp*) é recomendado para administração intravenosa (tamanho 23G ou 25G).

Usar técnica asséptica

1. Conectar a agulha de infusão à seringa contendo a solução reconstituída. Para maior conforto recomenda-se o uso de um equipo de infusão (*scalp).* Remover, cuidadosamente, as bolhas de ar contidas na seringa, batendo levemente na seringa e empurrando o êmbolo lentamente até expulsar o ar.
2. Colocar um garrote no paciente e desinfetar o local da aplicação.
3. Injetar, lentamente, a solução por via intravenosa a uma velocidade máxima de 2 mL/min (equivalente a 60 UI/min).
   Observação: não remova o *scalp* até que todas as seringas necessárias tenham sido administradas.
4. Retire a agulha da veia e pressione o local de infusão com gaze estéril por alguns minutos.

Não recoloque a tampa da agulha. Descarte a agulha, a seringa e os frascos vazios em um recipiente rígido para materiais perfurocortantes. Não descartar no lixo doméstico comum.

PROTHROMPLEX 600 UI:

Reconstituição do pó liofilizado com a solução diluente utilizando o conjunto de reconstituição e infusão

Lavar as mãos e usar a técnica asséptica. Usar técnica asséptica.

Aquecer o frasco fechado contendo o diluente (água para injetáveis) à temperatura ambiente ou temperatura corpórea (máximo 37°C).

1. Remover as tampas protetoras dos frascos do pó liofilizado e do diluente (Fig. A) e desinfetar as tampas de borracha de ambos os frascos.
2. Remover a proteção de uma das extremidades da agulha de transferência fornecida, girando e retirando-a (Fig. B) e inserir a agulha através da tampa de borracha do frasco de diluente (Fig. C).
3. Remover a proteção da outra extremidade da agulha de transferência fornecida, tendo o cuidado de não tocar na extremidade exposta.
4. Inverter o frasco de diluente sobre o frasco do pó liofilizado e inserir a extremidade livre da agulha de transferência através da tampa de borracha do frasco do pó liofilizado (Fig. D). O diluente será aspirado para dentro do frasco do pó liofilizado por vácuo.
5. Desconectar os dois frascos removendo a agulha de transferência do frasco do pó liofilizado (Fig. E). Agitar suavemente ou girar o frasco do pó liofilizado para acelerar a dissolução.
6. Após completa dissolução, inserir a agulha de aeração fornecida (Fig. F) e qualquer espuma que tenha se formado desaparecerá. Remover a agulha de aeração.

Infusão
Antes da administração, verificar visualmente a solução reconstituída para a presença de partículas ou descolorações.

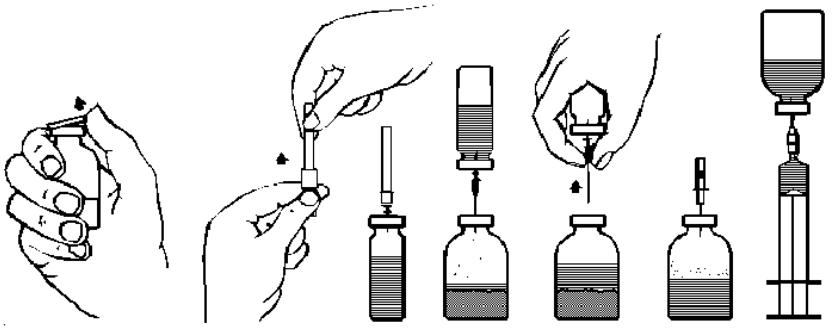
Necessário adquirir agulhas:

- Um equipo de infusão (*scalp*) é recomendado para administração intravenosa (tamanho 23G ou 25G).

Usar técnica asséptica

1. Remover a proteção de uma das extremidades da agulha de filtro fornecida, girando-a, 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. A velocidade de infusão recomendada não deve exceder 2 mL/min (equivalente a 60 UI/min).

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



Após a administração, descartar todas as agulhas sem tampa, juntamente com a seringa e/ou o equipo 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.

7. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Assim como toda terapia com derivados de plasma, existe a possibilidade de o paciente desenvolver reação alérgica súbita (reação anafilática). Em casos isolados, pode ocorrer reação de hipersensibilidade grave, incluindo choque.
Portanto, é importante estar atento aos primeiros sinais 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 observados um ou mais sinais listados acima, interromper a infusão imediatamente. Vários sinais requerem tratamento emergencial imediato.

Durante o tratamento com concentrado de complexo protrombínico, pode haver formação de coágulos de sangue (trombose) que podem ser levados na corrente sanguínea (embolia). Isso pode acarretar complicações como: infarto do miocárdio, aumento do consumo de plaquetas e fatores de coagulação com a pronunciada formação de coágulos nos vasos sanguíneos (coagulação intravascular disseminada), obstrução das veias por coágulos de sangue (trombose venosa) e obstrução de um vaso sanguíneo pulmonar por um coágulo de sangue (embolia pulmonar).

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

- Reação muito comum: ≥1/10
- Reação comum: ≥1/100 a < 1/10
- Reação incomum: ≥1/1.000 a < 1/100
- Reação rara: ≥1/10.000 a < 1/1.000
- Reação muito rara: < 1/10.000
- Desconhecido: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

As seguintes reações adversas podem ocorrer comumente (≥1/100 a <1/10) durante o uso de PROTHROMPLEX:

- Ataque cardíaco (infarto agudo do miocárdio);
- Trombose venosa;
- Dificuldade respiratória;
- 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 podem ocorrer em frequência desconhecida durante o uso de PROTHROMPLEX:

- Formação de coágulos de sangue em todo o corpo (coagulação intravascular disseminada) e 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 e hipersensibilidade;
- Acidente vascular cerebral e dor de cabeça;
- Palpitações (taquicardia);
- Trombose arterial, queda da pressão arterial (hipotensão) e vermelhidão da pele (rubor);
- Oclusão de um vaso pulmonar por um coágulo de sangue (embolia pulmonar), falta de ar (dispneia) e sibilos;
- Vômito e enjoo (náuseas);
- Urticária no corpo todo, *rash* (exantema eritematoso) e coceira (prurido).

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.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

8. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em caso de superdose, existe o risco do desenvolvimento de complicações tromboembólicas ou coagulação intravascular disseminada. O uso de doses elevadas de concentrado de complexo de protrombínico humano tem sido associada a casos de infarto do miocárdio, coagulação intravascular disseminada, trombose venosa e embolia pulmonar.
Se você tiver outras dúvidas do uso deste medicamento, pergunte ao seu médico ou ao farmacêutico.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro - 1.0639.0294

Importado e Registrado por:
Takeda Pharma Ltda.
CNPJ 60.397.775/0001-74
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Jaguariúna-SP, Brasil

Produzido por:
Takeda Manufacturing Austria AG
Viena, Áustria

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

USO SOB PRESCRIÇÃO

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

SAC 0800-7710345

PKT_0226_0326_VP

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/03/2026.

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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
xx/xx/xxxx	xxxxxxx/xx-x	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Apresentação Composição 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres legais	VP	Prothromplex 500 UI Prothromplex 600 UI
			01/04/2024	0400685/24-2	11922 – PRODUTOS BIOLÓGICOS – 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado – Maior	16/12/2024			
07/10/2024	1377432/24-6	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	1. Para que este medicamento é indicado?	VP	Prothromplex 600 UI

28/08/2024	1185955/24-1	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Composição	VP	Prothromplex 600 UI
19/07/2024	0988935/24-4	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Composição 2. Como este medicamento funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Prothromplex 600 UI
28/03/2024	0389047/24-4	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/12/2022	5027238/22-1	11948 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 58. Alteração na especificação ou no procedimento analítico usado para liberação do	07/08/2023	Composição	VP	Prothromplex 600 UI
25/10/2023	1164122/23-1	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula -	28/09/2022	4757928/22-5	11973 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de	25/09/2023	6. Como devo usar este medicamento?	VP	Prothromplex 600 UI

01/09/2022	4640530/22-6	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	28/03/2022	Dizeres Legais	VP	Prothromplex 600 UI
11/02/2022	0515894/22-2	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula -	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	VP	Prothromplex 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	28/09/2020	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Dizeres Legais	VP	Prothromplex 600 UI
03/12/2020	4275946/20-3	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Dizeres Legais	VP	Prothromplex 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	26/02/2018	Dizeres Legais	VP	Prothromplex 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	03/04/2017	Dizeres legais	VP	Prothromplex 600 UI
06/02/2015	0110474/15-8	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Dizeres legais	VP	Prothromplex-T, 600 UI
27/11/2014	1065393/14-7	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Dizeres legais	VP	Prothromplex-T, 600 UI
31/03/2014	0239316/14-6	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	O que devo saber antes de usar esse medicamento? Quais os males esse medicamento pode me causar?	VP	Prothromplex-T, 600 UI