

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prothromplex 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff: humant protrombinkompleks

Prothromplex 500 IE er et pulver beregnet for oppløsning til intravenøs bruk. Hvert hetteglass inneholder nominelt følgende IE av humane koagulasjonsfaktorer.

	Pr. hetteglass (IE)	Etter rekonstitusjon i 17 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker (IE/ml)
Human koagulasjonsfaktor II	375–708	22,5–42,5
Human koagulasjonsfaktor VII	417	25
Human koagulasjonsfaktor IX	500	30
Human koagulasjonsfaktor X	500	30

Det totale proteininnholdet pr. hetteglass er 250–625 mg. Preparatet har en spesifikk aktivitet på minst 0,6 IE/mg i forhold til faktor IX-aktiviteten.

Ett hetteglass inneholder minst 333 IE protein C som har blitt rensset sammen med blodkoagulasjonsfaktorene.

Aktiviteten (IE) til faktor IX er fastslått ved ettrinnskoagulasjonstesten beskrevet i Den europeiske farmakopé, som er kalibrert mot Verdens helseorganisasjons (WHOs) internasjonale standard for faktor IX-konsentrater.

Aktiviteten (IE) til faktor II, faktor VII og faktor X er fastslått ved den kromogene analysen beskrevet i Den europeiske farmakopé, som er kalibrert mot Verdens helseorganisasjons internasjonale standarder for faktor II-, faktor VII- og faktor X-konsentrater.

Aktiviteten (IE) til protein C er fastslått ved hjelp av den kromogene analysen beskrevet i Den europeiske farmakopé, som er kalibrert mot Verdens helseorganisasjons internasjonale standard for protein C-konsentrater.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Prothromplex 500 IE inneholder 68 mg natrium pr. hetteglass.

Videre inneholder hvert hetteglass heparinnatrium (maks. 0,5 IE/IE faktor IX).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: Hvitt til lysegult, frysetørret, pulveraktig eller fast tørt stoff.

Oppløsningsvæske: Sterilt vann til injeksjonsvæsker.

Etter rekonstitusjon er pH i oppløsningen 6,5 til 7,5, og osmolaliteten er ikke lavere enn 240 mosm/kg. Oppløsningen er klar eller lett opaliserende.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Behandling av blødning og perioperativ profylakse av blødning ved ervervet mangel på protrombinkomplekskoagulasjonsfaktorer, som ved mangel forårsaket av behandling med vitamin K-antagonister eller ved overdosering med vitamin K-antagonister, når hurtig korreksjon av mangelen er nødvendig.
- Behandling og perioperativ profylakse av blødninger ved medfødt mangel på vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer, når rensset spesifikt koagulasjonsfaktorkonsentrat ikke er tilgjengelig.

Prothromplex er indisert til voksne. Det er utilstrekkelige pediatriiske data for å anbefale administrasjon av Prothromplex til barn.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Med unntak av behandling av blødning og profylaktisk perioperativ blødning under vitamin-K-antagonist-behandling, er kun generelle retningslinjer for dosering angitt nedenfor.

Behandling bør initieres under tilsyn av lege med erfaring i behandling av koagulasjonssykdommer. Dosering og varighet av substitusjonsbehandlingen avhenger av alvorlighetsgraden av koagulasjonssykdommen, av blødningens lokalisering og omfang, samt av pasientens kliniske tilstand. Dosering og doseringshyppighet bør beregnes individuelt for hver pasient. Doseringsintervall må tilpasses de forskjellige sirkulerende halveringstidene til de ulike koagulasjonsfaktorene i protrombinkomplekset (se pkt. 5.2).

Individuell dosering kan kun identifiseres på grunnlag av regelmessige bestemmelser av de individuelle koagulasjonsfaktorenes plasmanivåer eller på grunnlag av den generelle testen av protrombinkompleksnivået (f.eks. Quick-tid verdi, INR, protrombintid) og kontinuerlig overvåkning av pasientens kliniske tilstand.

Ved omfattende kirurgiske inngrep er det viktig med nøyaktig monitorering av substitusjonsbehandlingen ved hjelp av koagulasjonstester (spesifikke tester av koagulasjonsfaktorene og/eller generelle tester av protrombinkompleksnivået).

Blødning og perioperativ profylakse av blødning under behandling med vitamin K-antagonist:

Ved alvorlige blødninger, eller før operasjoner med høy risiko for blødninger bør målsetting være å ha normale verdier (Quick-tid verdi 100 %, INR 1,0).

Følgende tommelfingerregel gjelder: 1 IE faktor IX/kg kroppsvekt øker Quick-tids verdien med omtrent 1 %.

Dersom administreringen av Prothromplex er basert på INR-målingen, vil dosen avhenge av INR før behandling og INR-målet.

Doseringen i tabellen nedenfor skal følges i henhold til anbefalingen som er gjort i publikasjonen Makris et al. 2001¹)

¹ Makris M, Watson HG: The Management of Coumarin-Induced Over-Anticoagulation. Br. J. Haematol. 2001; 114: 271-280. (Baxter RefID: 39167)

Dosering av Prothromplex i henhold til initial INR måling	
INR	Dose, (IE/kg) (IE referer til faktor IX)
2,0–3,9	25
4,0–6,0	35
> 6,0	50

Korrigeringen av forverret hemostase, indusert av vitamin K-antagonist vedvarer i ca. 6–8 timer. Effektene av vitamin K, hvis administrert samtidig, er imidlertid vanligvis oppnådd innen 4–6 timer. Gjentatt behandling med humant protrombin kompleks er derfor vanligvis ikke nødvendig når vitamin K har blitt administrert.

Siden disse anbefalingene er empiriske, og recovery samt varigheten av effekt kan variere, er overvåking av INR obligatorisk under behandling.

Blødning og perioperativ profylakse ved medfødt mangel på enhver vitamin K-avhengig koagulasjonsfaktor når spesifikt koagulasjonsfaktorpreparat ikke er tilgjengelig:

Beregnet nødvendig dose for behandling er basert på det empiriske funnet, at ca. 1 IE av faktor VII eller faktor IX per kg kroppsvekt øker plasma faktor IX aktiviteten med ca. 0,015 IE/ml og 1 IE per kg kroppsvekt av faktor VII med ca. 0,024 IE/ml. En IE av faktor II eller X per kg kroppsvekt øker plasma faktor II eller faktor X aktiviteten med 0,021 IE/ml².

Dosen av en administrert spesifikk faktor er oppgitt i internasjonale enheter (IE), som er relatert til den gjeldende standarden for hver faktor fra Verdens helseorganisasjon (WHO). Aktiviteten til en spesifikk koagulasjonsfaktor er enten oppgitt som en prosent (i forhold til normalt humant plasma) eller i Internasjonale Enheter (i forhold til den internasjonale standarden for spesifikke faktorkonsentrater).

Én Internasjonal Enhet (IE) av en koagulasjonsfaktoraktivitet er ekvivalent til mengden i én ml med normalt humant plasma.

For eksempel er utregningen av den nødvendige doseringen av faktor X basert på det empiriske funnet at én Internasjonal Enhet (IE) av faktor X per kg kroppsvekt øker plasma faktor X aktiviteten med 0,017 IE/ml. Den nødvendige doseringen bestemmes ved bruk av følgende formel:

Nødvendige enheter = kroppsvekt (kg) × ønsket faktor X økning (IE/ml) × 60
hvor 60 (ml/kg) er resiprok av den estimerte recovery.

Hvis individuell recovery er kjent, skal den verdien brukes i utregningen.

Maksimal enkeltdose:

For å korrigere INR, er det ikke nødvendig å overstige dosen på 50 IE/kg. Dersom alvorligheten av blødningen krever en høyere dose, må nytte/risiko evalueres av behandlende lege.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten og effekten ved bruk av Prothromplex hos pediatriske pasienter er ikke fastslått i kliniske studier.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Prothromplex skal administreres sakte intravenøst. Det anbefales å ikke administrere mer enn 2 ml pr. minutt (60 IE/min).

For instruksjoner om rekonstitusjon av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

² Ostermann H, Haertel S, Knaub S, Kalina U, Jung K, Pabinger I, Pharmacokinetics of Beriplex P/N prothrombin complex concentrate in healthy volunteers. Thromb Haemost. 2007; 98(4): 790-797.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent allergi mot heparin eller kjent heparin-indusert trombocytopeni.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Man bør rådføre seg med en spesialist med erfaring i behandling av koagulasjonssykdommer.

Hos pasienter med ervervet mangel på vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer (f.eks. fremkalt ved behandling med vitamin K-antagonister) bør Prothromplex kun brukes når det er nødvendig med rask korrigering av protrombinkompleksnivåene, som ved kraftig blødning eller ved akutt kirurgi. I andre tilfeller vil det normalt være tilstrekkelig å redusere dosen av vitamin K-antagonist og/eller administrere vitamin K.

Pasienter som får behandling med en vitamin K-antagonist, kan ha en underliggende hyperkoagulasjonstendens, som kan bli forsterket ved infusjon av humant protrombinkompleks.

Ved medfødt mangel på en vitamin K-avhengig faktor bør spesifikt koagulasjonsfaktorpreparat brukes når det er tilgjengelig.

Allergiske overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner og anafylaktisk sjokk, har vært rapportert for Prothromplex.

Hvis allergiske eller anafylaktiske reaksjoner inntreffer, må injeksjonen/infusjon avbrytes umiddelbart. Ved sjokk, skal dette behandles i samsvar med den medisinske standardbehandlingen for sjokk.

Tromboemboli, DIC, fibrinolyse

Det er en risiko for trombose og disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) når pasienter, med enten medfødt eller ervervet mangel, blir behandlet med humant protrombinkomplekskonsentrater, inkludert Prothromplex, spesielt ved gjentatt dosering.

Arterielle og venøse tromboemboliske hendelser inkludert mykardinfarkt, cerebrovaskulær hendelse (f.eks. slag), lungeemboli samt DIC har vært rapportert med Prothromplex.

Risikoen kan være høyere ved behandling av kun F-VII mangel, siden de andre vitamin k-avhengige koagulasjonsfaktorene med lenger halveringstid, kan akkumulere til nivåer betraktelig høyere enn normalt. Pasienter som får humane protrombinkomplekskonsentrater skal observeres nøye mht. tegn og symptomer på intravaskulær koagulasjon eller trombose.

På grunn av risikoen for tromboemboliske komplikasjoner, skal særlig nøye observasjon gjøres når protrombinkomplekskonsentrater gis til

- Pasienter med kjent koronar hjertesykdom
- Pasienter med leversykdom
- Pre- eller postoperative pasienter
- Nyfødte eller
- Andre pasienter med risiko for tromboemboliske hendelser eller disseminert intravaskulær koagulasjon

I hver av disse situasjonene, skal den potensielle fordelene av behandlingen veies opp mot risikoen for disse komplikasjonene.

Virussikkerhet

Standard tiltak for å hindre infeksjoner som kan overføres av legemidler fremstilt av humant blod eller plasma, inkluderer utvelgelse av donorer, testing av enkeltdonasjoner og av plasma-pooler for spesifikke infeksjonsmarkører, samt iverksetting av effektive produksjonstrinn for å inaktivere/fjerne virus. Man kan allikevel ikke fullstendig utelukke muligheten for infeksiøse sykdommer, som skyldes overføring av smittestoffer, når det benyttes legemidler som er fremstilt av humant blod eller plasma. Dette gjelder også for ukjente eller nye virus eller andre patogener.

Tiltakene anses som effektive for innkapslede virus som hiv, HBV og HCV samt mot det ikke-innkapslede HAV-viruset.

Tiltakene kan være av begrenset verdi mot ikke-innkapslede virus som parvovirus B19. Parvovirus B19-infeksjon kan være alvorlig for gravide kvinner (føtal infeksjon) og for personer med immunsvikt eller økt erytropoiese (f.eks. hemolytisk anemi).

Det anbefales sterkt at preparatets navn og batchnummer noteres hver gang Prothromplex administreres til en pasient, slik at det kan etableres en kobling mellom pasienten og preparatbatchen.

Det skal vurderes egnet vaksinerings (hepatitt A og B) når et legemiddel fremstilt av humant blod eller plasma administreres regelmessig/gjentagende.

Natrium

Dette legemidlet inneholder 68 mg natrium i hvert hetteglass eller 0,14 mg natrium per internasjonale enhet. Dette tilsvarer 3,4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Heparin

Heparin kan forårsake allergiske reaksjoner og reduserte blodcelleverdier, noe som kan påvirke blodleveringssystemet. Pasienter som har hatt heparin-induserte allergiske reaksjoner, bør unngå bruk av legemidler som inneholder heparin.

Pediatrisk populasjon:

Det er utilstrekkelige data for å anbefale administrasjon av Prothromplex hos barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Humane protrombinkomplekspreparater nøytraliserer effekten av vitamin K-antagonist behandling.

Ingen interaksjonsstudier er utført.

Interferens med biologisk testing:

Når det tas koagulasjonstester som er følsomme for heparin hos pasienter som får høye doser av humant protrombinkompleks, må heparin som en bestanddel av administrert produkt, tas i betraktning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Virkningene av Prothromplex på fertilitet er ikke fastslått i kontrollerte kliniske studier.

Sikkerheten til humant protrombinkompleks for bruk under graviditet og amming hos mennesker er ikke fastslått.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av Prothromplex hos gravide eller ammende.

Dyrestudier er ikke egnet til å vurdere sikkerheten mht. svangerskapsforløp, embryo-/ fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Prothromplex skal derfor brukes under graviditet og amming kun hvis det er klart indisert.

Se pkt. 4.4 for informasjon om risiko for parvovirus B19 infeksjon hos gravide kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på effekter på evnen til å kjøre bil og håndtere maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Forstyrrelser i immunsystemet

Substitusjonsbehandling med humane protrombinkomplekskonsentrater, inkludert behandling med Prothromplex, kan føre til dannelsen av sirkulerende antistoffer som hemmer en eller flere av de humane protrombinkompleksfaktorene. Dersom slike inhibitorer forekommer, vil tilstanden manifestere seg som en dårlig klinisk respons.

Allergiske eller anafylaktiske reaksjoner har vært en vanlig observasjon.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

En økt kroppstemperatur har vært en vanlig observasjon.

Karsykdommer

Det er en risiko for tromboemboliske episoder etter administrasjon av humant protrombinkompleks (se pkt. 4.4).

For sikkerhet i forhold til overførbare stoffer, se pkt. 4.4.

Bivirkningstabell

Akutt myokardinfarkt, venøs trombose og pyreksi angitt i bivirkningstabellen nedenfor, er blitt rapportert i en klinisk studie med Prothromplex ved oral antikoagulant reversering hos pasienter (n = 61) med ervervet mangel på prothrombin kompleks koagulasjonsfaktorer (II, VII, IX, X). De andre bivirkningene inkludert i tabellen er blitt rapportert kun fra erfaring etter markedsføring, og hyppighetskategorien ble angitt etter statistikk basert på antagelsen av at hver bivirkning kunne ha forekommet i den kliniske studien med 61 pasienter.

Bivirkninger av behandling med Prothromplex er klassifisert i henhold til MedDRA organklasser (versjon 15.1). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Bivirkning	Hyppighet
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Disseminert intravaskulær koagulasjon, inhibitor mot en eller flere av protrombinkompleksfaktorene (faktorer II, VII, IX, X)*	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk sjokk Anafylaktisk reaksjon Overfølsomhet	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Cerebrovaskulær hendelse Hodepine	Vanlige
Hjertesykdommer	Hjertesvikt	Vanlige

	Akutt myokardinfarkt** Takykardi	
Karsykdommer	Arteriell trombose Venøs trombose** Hypotensjon Rødme	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Lungeemboli Dyspné Hvesing	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Brekninger Kvalme	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Urtikaria Erytematøst hudutslett Pruritus	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Nefrotisk syndrom	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber**	Vanlige

*Utvikling hos pasienter med medfødte mangelfaktorer

** Rapportert fra klinisk studie.

Klassereaksjoner

Hud- og underhudssykdommer: Angioødem, parestesi

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: Reaksjon på infusjonsstedet

Nevrologiske sykdommer: Letargi

Psykiatriske lidelser: Rastløshet

Pediatrisk populasjon

For informasjon om den pediatriske populasjonen, se pkt. 4.2.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Bruk av høye doser av humane plasma protrombinkomplekspreparater er blitt assosiert med tilfeller av myokardinfarkt, disseminert intravaskulær koagulasjon, venetrombose og lungeemboli. Overdosering medfører derfor økt risiko for utvikling av tromboemboliske komplikasjoner eller disseminert intravaskulær koagulasjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika, koagulasjonsfaktor IX, II, VII og X i kombinasjon, ATC-kode: B02BD01

Koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X, som syntetiseres i leveren ved hjelp av vitamin K, kalles normalt protrombinkomplekset.

Faktor VII er zymogenet til den aktive serinprotease faktoren VIIa, som starter det ekstrinsiske blodkoagulasjonssystemet. Vevsfaktoren/faktor VIIa-komplekset aktiverer koagulasjonsfaktorene X og IX, og danner faktorene IXa og Xa. Videre i koagulasjonskaskaden aktiveres protrombin (faktor II) og omdannes til trombin. Ved hjelp av trombin omdannes fibrinogen til fibrin, som resulterer i

dannelse av blodkoagel. Normal dannelselse av trombin er også helt nødvendig for trombocyttfunksjonen som del av den primære hemostasen.

Isolert alvorlig faktor VII-mangel fører til redusert trombindannelse og en blødningstendens på grunn av nedsatt fibrindannelse og nedsatt primær hemostase. Isolert faktor IX-mangel er en av de klassiske hemofilisykdommene (hemofili B). Isolert mangel på faktorene II eller X er svært sjelden, men kan i alvorlige tilfeller forårsake en blødningstendens lik den som er sett ved klassisk hemofili.

Ervervede mangler av de vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorene forekommer under behandling med vitamin K-antagonister. Hvis mangelen blir alvorlig fører det til alvorlig blødningstendens karakterisert ved retroperitoneale eller cerebrale blødninger heller enn av blødninger i muskler og ledd. Alvorlig leversvikt fører også til tydelig reduserte nivåer av vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer og en klinisk blødningstendens, som likevel ofte er kompleks på grunn av en samtidig forekommende, mild intravaskulær koagulasjon, lave trombocyttnivåer, mangel på koagulasjonsinhibitorer og forstyrret fibrinolyse.

Administreringen av humane protrombinkomplekskonsentrater fører til en økning i plasmanivåene av de vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorene og kan midlertidig korrigere koagulasjonsforstyrrelsen hos pasienter som mangler én eller flere av disse faktorene.

Pediatrisk populasjon:

Det er utilstrekkelige data for å anbefale administrasjon av Prothromplex til barn.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Koagulasjonsfaktor	Halveringstid
Faktor II	40–60 timer
Faktor VII	3–5 timer
Faktor IX	16–30 timer
Faktor X	30–60 timer

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Faktorene i humant protrombinkompleks (i et konsentrat) er normale bestanddeler i humant plasma og oppfører seg som endogene koagulasjonsfaktorer.

Fordi høyere doser fører til økt volum, har toksisitetstesting etter en enkelt administrering ingen signifikans.

Toksisitetsstudier etter gjentatt administrering i dyreforsøk er ikke mulig, da det forekommer interferens gjennom utviklingen av antistoffer mot heterologe proteiner.

Siden humane koagulasjonsfaktorer ikke anses som karsinogene eller mutagene, er ikke eksperimentelle studier, særlig hos heterologe arter, vurdert som nødvendig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Pulver:

Natriumklorid

Natriumsitrat

Heparinnatrium 0,2–0,5 IE/IE FIX

Antitrombin III 12,5–25 IE pr. hetteglass (0,75–1,5 IE/ml)

Oppløsningsvæske:

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

For rekonstitusjon: kun det vedlagte rekonstitusjonssettet skal brukes.

Som med alle koagulasjonsfaktorpreparater kan legemidlets effekt og toleranse bli redusert dersom det blandes med andre legemidler. Skylling av venetilgangen med isoton saltvannsoppløsning før og etter administrering av Prothromplex anbefales.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Legemidlet kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en periode på inntil seks måneder innenfor den angitte holdbarhetstiden. Starten og slutten av oppbevaring i romtemperatur bør noteres på pakningen. Etter oppbevaring i romtemperatur, skal Prothromplex ikke settes tilbake i kjøleskap (2 °C til 8 °C), men det må brukes innen seks måneder eller kastes.

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist for tre timer ved 20–25 °C.

Fra et mikrobiologisk perspektiv bør Prothromplex brukes umiddelbart etter rekonstitusjon fordi preparatet ikke inneholder noen konserveringsmidler. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og –forhold før bruk brukerens ansvar. Ikke sett den rekonstituerte oppløsningen tilbake i kjøleskapet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaring etter rekonstitusjon av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulveret leveres i hetteglass laget av overflatebehandlet, fargeløst glass (hydrolytisk klasse II). Oppløsningsvæsken leveres i hetteglass laget av overflatebehandlet, fargeløst glass (hydrolytisk klasse I). Både hetteglasset med pulver og hetteglasset med oppløsningsvæske er forseglet med propper av butylgummi.

Innholdet i pakningen:

1 hetteglass med Prothromplex 500 IE – pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med 17 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker

1 Mix2vial for rekonstitusjon

Pakningsstørrelse: 1 x 500 IE

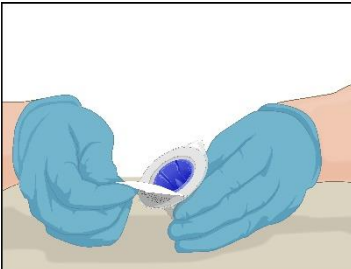
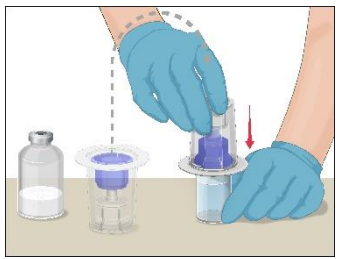
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

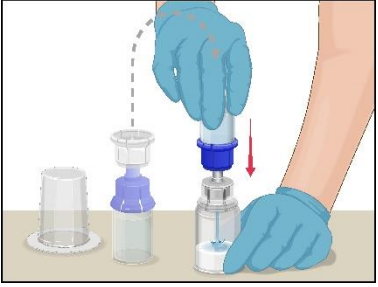
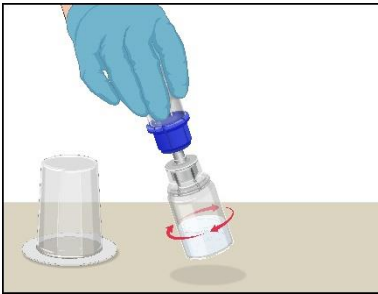
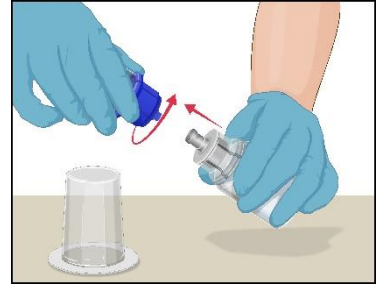
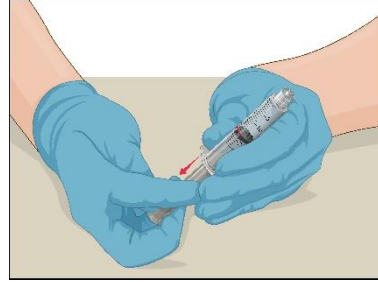
Generelle instruksjoner

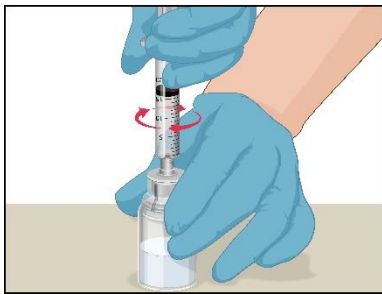
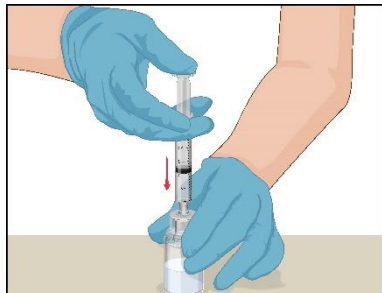
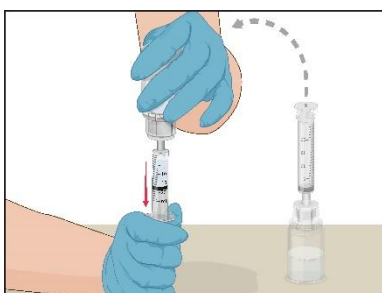
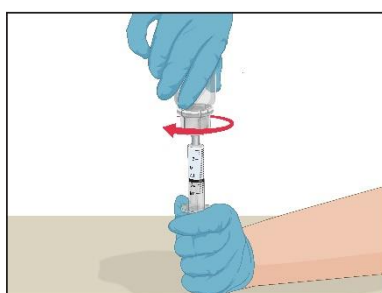
- Kun det vedlagte rekonstitusjonssettet skal brukes til rekonstitusjon.
- Kontroller utløpsdatoen, og sørg for at Prothromplex pulver og vann til injeksjonsvæsker (oppløsning) holder romtemperatur før klargjøring. Skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på etikettene og esken.

- Bruk antiseptisk teknikk (rene forhold med få bakterier) og et flatt underlag under rekonstitusjonsprosedyren. Vask hendene, og ta på rene undersøkelseshansker (bruk av hansker er valgfritt).
- Varm det uåpnede hetteglasset som inneholder oppløsningen (sterilisert vann til injeksjonsvæsker), til rom- eller kroppstemperatur (maksimalt 37 °C).
- Prothromplex må kun rekonstitueres umiddelbart før administrering. Oppløsningen er klar eller lett opaliserende. Blakkete oppløsninger eller oppløsninger med utfellinger skal kastes.

Instruksjoner for rekonstitusjon av pulveret til injeksjonsvæske, oppløsning:

	Trinn	Bilde
1	• Fjern beskyttelseshettene fra hetteglasset med pulveret og hetteglasset med oppløsningsvæsken.	
2	• Desinfiser hver propp med en separat steril spritkompress (eller annen egnet steril oppløsning) ved å tørke over proppen i noen sekunder. • La gummiproppen tørke. Sett hetteglassene på et flatt underlag.	
3	• Åpne pakningen med Mix2Vial-enheten ved å ta av lokket helt uten å berøre innsiden av pakningen. • Ikke ta Mix2Vial-enheten ut av pakningen.	
4	• Snu pakken med Mix2Vial-enheten opp-ned, og sett den oppå hetteglasset med oppløsningsvæsken. • Stikk den blå plastspiken på enheten bestemt inn i midten av proppen på hetteglasset med oppløsningsvæsken ved å skyve rett ned. Ta tak i kanten av pakningen, og løft den av Mix2Vial-enheten. • Pass på å ikke berøre den gjennomsiktige plastspiken. • Hetteglasset med oppløsningsvæsken har nå Mix2Vial-enheten tilkoblet og er klart til å kobles til hetteglasset med Prothromplex.	

	Trinn	Bilde
5	• Koble hetteglasset med oppløsningsvæsken til hetteglasset med Prothromplex ved å snu hetteglasset med oppløsningsvæsken og sette det oppå hetteglasset som inneholder Prothromplex pulver. • Stikk den gjennomsiktige plastspiken helt inn i proppen på hetteglasset med Prothromplex ved å trykke hardt rett ned. Dette skal gjøres med én gang for å holde væsken bakteriefri. • Oppløsningen trekkes inn i hetteglasset med Prothromplex ved hjelp av vakuum. Kontroller at all oppløsningsvæsken er overført. • Skal ikke brukes hvis vakuomet har gått tapt og oppløsningsvæsken ikke renner inn i hetteglasset med Prothromplex.	
6	• Roter forsiktig og kontinuerlig de sammenkoblede hetteglassene til alt er oppløst, eller la det rekonstituerte produktet stå i 5 minutter og roter det deretter forsiktig for å sikre at pulveret blir helt oppløst. • Skal ikke ristes. Risting forringer preparatet. Skal ikke oppbevares i kjøleskap etter rekonstitusjon.	
7	• Koble de to sidene av Mix2Vial-enheten fra hverandre ved å holde den gjennomsiktige plastsiden av Mix2Vial-enheten koblet til hetteglasset med Prothromplex med én hånd og den blå plastsiden av Mix2Vial-enheten koblet til hetteglasset med oppløsningsvæske med den andre hånden. • Vri den blå plastsiden mot klokken, og trekk forsiktig de to hetteglassene fra hverandre. • Ikke berør enden av plastkoblingen som er koblet til hetteglasset med Prothromplex som inneholder det oppløste preparatet. • Sett hetteglasset med Prothromplex på et flatt underlag. Kast det tomme hetteglasset med oppløsningsvæsken.	
8	• Trekk luft opp i den tomme, sterile engangssprøyten av plast ved å trekke stempelet tilbake. • Luftmengden skal være lik mengden av rekonstituert Prothromplex som du skal trekke opp fra hetteglasset.	

	Trinn	Bilde
9	La hetteglasset med Prothromplex (med det rekonstituerte preparatet) stå på det flate underlaget, og koble sprøyten til den gjennomsiktige plastkoblingen ved å feste og vri sprøyten med klokken.	
10	Hold hetteglasset med én hånd, og bruk den andre hånden til å skyve all luften fra sprøyten inn i hetteglasset.	
11	- Snu den sammenkoblede sprøyten og hetteglasset med Prothromplex, slik at hetteglasset er øverst. Pass på å holde sprøytestempelet trykket inn. Trekk Prothromplex opp i sprøyten ved å trekke stempelet langsomt tilbake. - Ikke skyv og trekk oppløsningsvæsken frem og tilbake mellom sprøyten og hetteglasset. Det kan skade legemidlet.	
12	- Når du er klar til infusjon, kobler du fra sprøyten ved å vri den mot klokken. Inspiser sprøyten visuelt for partikler. Oppløsningen skal være klar og lett opaliserende. - Hvis oppløsningen er blakket eller har utfellinger, skal oppløsningen ikke brukes.	

Instruksjoner for administrering

Den klargjorte oppløsningen i sprøyten skal kontrolleres for partikler og misfarging før administrering. Løsningen skal være klar, fargeløs og uten partikler. Filteret i Mix2Vial-enheten fjerner disse partiklene helt. Filtringen påvirker ikke doseberegningene. **Oppløsningen i sprøyten** skal ikke brukes hvis den er uklar eller inneholder flak eller partikler etter filtrering.

- Sett infusjonsnålen på en sprøyte som inneholder Prothromplex-oppløsningen. Et infusjonssett med vinger (butterfly) anbefales. Rett nålen oppover, og fjern eventuelle luftbobler ved å banke lett på sprøyten med fingeren og skyve luften langsomt og forsiktig ut av sprøyten og nålen.
- Sett på et turniké og klargjør infusjonsstedet ved å tørke huden godt med en steril spritkompress (eller annen egnet steril oppløsning).

3. Sett nålen i blodåren, og fjern deretter turnikeet. Infunder Prothromplex langsomt. Ikke infunder raskere enn 2 ml per minutt. Koble fra den tomme sprøyten.

Merk:

Ikke fjern nålen med vinger før alle sprøytene er gitt, og ikke berør luerporten som er koblet til sprøyten.

4. Ta nålen ut av venen, og legg trykk på infusjonsstedet i flere minutter ved hjelp av sterilt gasbind.

Ikke sett hetten på nålen igjen. Legg nålen, sprøyten og det tomme hetteglasset med Prothromplex og hetteglasset med oppløsningsvæske i en hard beholder for skarpe gjenstander, slik at de kan kasseres på riktig måte. Disse gjenstandene skal ikke kastes i vanlig husholdningsavfall.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-14726

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. mai 2023

10. OPPDATERINGSDATO

30.05.2023