

24. maj 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Prothromplex, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning 500 IE**

**0. D.SP.NR.**

29147

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prothromplex

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Aktivt indholdsstof: Humant protrombinkompleks

Prothromplex er et pulver til opløsning til intravenøs anvendelse. Hverthætteglas har et nominelt indhold på følgende IE humane koagulationsfaktorer:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Pr. hætteglas  [IE] | Efter rekonstitution i 17 ml vand til injektionsvæsker  [IE/ml] |
| Human koagulationsfaktor II | 375 – 708 | 22,5 – 42,5 |
| Human koagulationsfaktor VII | 417 | 25 |
| Human koagulationsfaktor IX | 500 | 30 |
| Human koagulationsfaktor X | 500 | 30 |

Det samlede proteinindhold pr. hætteglas er 250 – 625 mg. Produktets specifikke aktivitet er mindst 0,6 IE/mg i forhold til faktor IX-aktiviteten.

Et hætteglas indeholder mindst 333 IE protein C, der er renset sammen med blodkoagulationsfaktorerne.

Aktiviteten (IE) af faktor IX blev bestemt ved den ettrins koagulationstest, der er beskrevet i den Europæiske Farmakopé, som er kalibreret efter Verdenssundhedsorganisationens (WHO's) internationale standard for faktor IX-koncentrater.

Aktiviteten (IE) af faktor II, faktor VII og faktor X blev bestemt ved det kromogene assay, der er beskrevet i den Europæiske Farmakopé, som er kalibreret efter Verdenssundheds­organisationens (WHO's) standarder for faktor II-, faktor VII- og faktor X-koncentrater.

Aktiviteten (IE) af protein C blev bestemt ved det kromogene assay, der er beskrevet i den Europæiske Farmakopé, som er kalibreret efter Verdenssundhedsorganisationens (WHO's) internationale standard for protein C-koncentrater.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Prothromplex indeholder 68 mg natrium pr. hætteglas. Desuden indeholder hverthætteglas heparinnatrium (højst 0,5 IE pr. IE faktor IX).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til injektionsvæske

Pulver: Hvidt til lysegult, frysetørret stof i pulverform eller kompakt form.

Solvens: vand til injektionsvæsker

Efter rekonstitution er pH i opløsningen 6,5 til 7,5 og osmolaliteten er ikke under 240 mosm/kg. Opløsningen er klar eller let opaliserende.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

- Behandling af blødning og perioperativ profylakse af blødning ved erhvervet mangel på protrombinkomplekskoagulationsfaktorer, såsom mangeltilstande forårsaget af behandling med vitamin K-antagonister, eller i tilfælde af overdosering af vitamin K-antagonister, når hurtig korrektion af manglen er påkrævet.

- Behandling og perioperativ profylakse af blødninger ved medfødt mangel på vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer, når et renset, specifikt koagulationsfaktorkoncentrat ikke er til rådighed.

Prothromplex er indiceret til voksne. Der er utilstrækkelige pædiatriske data til at anbefale brugen af Prothromplex til børn.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

De nedenfor angivne doseringer er generelle; dette gælder dog ikke dosering til behandling af blødning og perioperativ profylakse af blødning under behandling med vitamin K-antagonister.

Behandlingen skal initieres under opsyn af en læge med erfaring i behandling af koagulationsforstyrrelser.

Doseringen og varigheden af substitutionsbehandlingen afhænger af koagulationsforstyrrelsens sværhedsgrad, blødningens placering og omfang og patientens kliniske tilstand.

Doseringen og administrationshyppigheden skal beregnes individuelt for hver patient. Doseringsintervallerne skal justeres efter de forskellige halveringstider i kredsløbet for de forskellige koagulationsfaktorer i protrombinkomplekset (se pkt. 5.2).

Det individuelle doseringsbehov kan kun identificeres ud fra regelmæssig bestemmelse af individets plasmaniveau af de pågældende koagulationsfaktorer eller på grundlag af overordnede analyser af protrombinkompleksniveauet (f.eks. Quicks tidsværdi, INR, protrombintid) og vedvarende monitorering af patientens kliniske tilstand.

I tilfælde af større kirurgiske indgreb er nøjagtig monitorering af substitutionsbehandlingen ved hjælp af koagulationsanalyser afgørende (specifikke koagulationsfaktoranalyser og/eller overordnede analyser af protrombinkompleksniveauet).

*Behandling af blødning og perioperativ profylakse af blødning under behandling med vitamin K-*antagonister:

Ved alvorlige blødninger eller inden operationer med høj risiko for blødning skal der sigtes efter at opnå normale værdier (Quicks tidsværdi på 100 % og INR på 1,0).

Som tommelfingerregel gælder, at: 1 IE faktor IX pr. kg. kropsvægt øger Quicks tidsværdi med ca. 1 %.

Hvis administration af Prothromplex er baseret på INR-målingen, vil dosis afhænge af INR før behandlingen og den tilstræbte INR værdi.

Doseringerne som er angivet i skemaet nedenfor bør følges i henhold til anbefalingerne, i publikationen Makris et al 2001 [[1]](#footnote-1).

|  |  |
| --- | --- |
| **Dosering af Prothromplex i henhold til den initiale INR-måling** | |
| **INR** | **Dosis, [IE pr. kg] (IE henviser til faktor IX)** |
| 2,0 – 3,9 | 25 |
| 4,0 – 6,0 | 35 |
| > 6,0 | 50 |

Korrektionen af den hæmmede hæmostase, induceret af vitamin K antagonist, varer i ca. 6 – 8 timer. Effekten af vitamin K, hvis administreret samtidigt, er sædvanligvis opnået indenfor 4 – 6 timer. Af denne grund er gentagen behandling med humant prothrombin-kompleks normalt ikke nødvendig når vitamin K er blevet administreret.

Da disse anbefalinger er empiriske og bedring og varighed af effekt kan variere, er overvågning af INR obligatorisk under behandling.

*Behandling og perioperativ profylakse af blødning ved medfødt mangel på en hvilken som helst af de vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer, når et specifikt koagulationsfaktorprodukt ikke er til rådighed:*

Den beregnede nødvendige dosis til behandling er baseret på de empiriske fund, at ca. 1 IE faktor IX pr. kg kropsvægt øger faktor IX-plasma aktiviteten med ca. 0,015 IE/ml og 1 IE faktor VII pr. kg kropsvægt øger faktor VII-aktiviteten med ca. 0,024 IE/ml. 1 IE faktor II eller X pr. kg kropsvægt øger faktor II- eller X-aktiviteten i plasma med ca. 0,021 IE/ml[[2]](#footnote-2).

Dosis af en administreret specifik faktor er angivet i internationale enheder (IE), som er relateret til WHO's gældende standard for hver faktor. En specifik koagulationsfaktors aktivitet i plasma er angivet enten i procent (i forhold til normalt humant plasma) eller i internationale enheder (i forhold til den internationale standard for specifikke faktorkoncentrater).

En international enhed (IE) koagulationsfaktoraktivitet er ækvivalent med kvantiteten i en milliliter normalt humant plasma.

For eksempel er beregningen af den nødvendige dosis af faktor X baseret på de empiriske fund, at én international enhed faktor X pr. kg kropsvægt øger faktor X aktiviteten i plasma med 0,017 IE/ml. Den nødvendige dosis bestemmes ved at anvende følgende formel:

**Nødvendige enheder (IE) = kropsvægt (kg) x ønsket stigning i faktor X (IE/ml) x 60**

hvor 60 (ml/kg) er reciprok af den estimerede bedring

Hvis den individuelle bedring er kendt, er det den værdi, der skal bruges i beregningen.

*Maksimal enkeltdosis:*

For at korrigere INR, er det ikke nødvendigt at overstige dosis på 50 IE/kg. Hvis alvorligheden af blødningen kræver en højere dosis, må risiko/fordel evalueres af den behandlende læge.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen ved brug af Prothromplex til pædiatriske patienter er ikke fastlagt ved kliniske forsøg.

**Administration**

Intravenøs anvendelse

Prothromplex skal administreres intravenøst, og det skal ske langsomt. Det anbefales ikke at administrere mere end 2 ml pr. minut (60 IE pr. min.).

Se pkt. 6.6 for instruktioner om rekonstitution af lægemidlet inden administration.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Kendt allergi over for heparin eller tidligere tilfælde af heparininduceret trombocytopeni.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

En specialist med erfaring i behandling af koagulationsforstyrrelser skal spørges til råds.

Hos patienter med erhvervet mangel på vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer (f.eks. induceret af behandling med vitamin K-antagonister) må Prothromplex kun anvendes, når hurtig korrektion af protrombinkompleksniveauet er påkrævet, som ved en større blødning eller et akut kirurgisk indgreb. I andre tilfælde er det sædvanligvis tilstrækkeligt at nedsætte dosen af vitamin K-antagonisten og/eller administrere vitamin K.

Patienter, der får en vitamin K-antagonist, kan have underliggende hyperkoagulabilitet, og infusion med humant protrombinkompleks kan forværre denne tilstand.

Ved medfødt mangel på en hvilken som helst af de vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer, skal der anvendes et specifikt koagulationsfaktorprodukt, når dette er til rådighed.

Allergiske overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner og anafylaktisk shock er set med Prothromplex.

Hvis allergiske reaktioner eller reaktioner af anafylaksitypen opstår, skal injektionen/infusionen straks stoppes. I tilfælde af shock skal gældende medicinsk standard for shockbehandling iværksættes.

*Tromboemboli, DIC, fibrinolyse*

Der er risiko for trombose og dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), når patienter med enten medfødt eller erhvervet mangel behandles med humane protrombinkompleks­koncentrater, herunder Prothromplex, især ved gentagne doser.

Arterielle og venøse tromboemboliske hændelser, herunder myokardieinfarkt, cerebrovaskulære hændelser (f.eks. slagtilfælde), lungeemboli samt DIC, er set med Prothromplex.

Risikoen kan være højere ved behandling af mangel på faktor VII alene, da de andre vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer, der har længere halveringstid, kan akkumuleres til niveauer, der er betydeligt højere end normalt.

Patienter, der får humant protrombinkomplekskoncentrat, skal observeres nøje for tegn og symptomer på intravaskulær koagulation eller trombose. På grund af risikoen for tromboemboliske komplikationer, skal monitoreringen være særligt omhyggelig, når protrombinkomplekskoncentrater administreres til:

* patienter med koronararteriesygdom i anamnesen
* patienter med en leversygdom
* præ- eller postoperative patienter
* nyfødte
* andre patienter, der har risiko for tromboemboliske hændelser eller dissemineret intravaskulær koagulation.

I hver af disse situationer skal den mulige fordel ved behandlingen vejes op imod risikoen for disse komplikationer.

*Virussikkerhed*

Standard forholdsregler for at forhindre infektioner, overført fra lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma, omfatter udvælgelse af donorer, test af individuelle donationer og plasma pools for specifikke infektionsmarkører, samt effektive fremstillingstrin til inaktivering/fjernelse af vira. På trods af dette kan risikoen for overførsel af smitstoffer ikke fuldstændigt udelukkes, når der indgives lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma. Dette gælder også for ukendte eller nyopdagede vira samt andre patogener

Forholdsreglerne antages at være effektive for kappeklædte vira som HIV, HBV og HCV samt mod det ikke-kappeklædte HAV-virus.

Forholdsreglerne kan være af begrænset værdi mod ikke-kappeklædte vira som parvovirus B19. Parvovirus B19-infektion kan være alvorlig for gravide kvinder (føtal infektion) og for personer med immundefekt eller forøget dannelse af røde blodlegemer (f.eks. hæmolytisk anæmi).

Det anbefales på det kraftigste at nedskrive navn og batchnummer på produktet, hver gang Prothromplex administreres til en patient, for at sikre en forbindelse mellem patienten og produktets batchnummer.

Der skal overvejes passende vaccination (hepatitis A og B) når et lægemiddel fremstillet af humant blod eller plasma administreres regelmæssigt/gentagne gange.

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder 68 mg natrium pr. hætteglas eller 0,14 mg natrium pr. international enhed, svarende til 3,4 % af WHO’s anbefaling om et dagligt indtag af 2 g salt for voksne.

*Heparin*

Heparin kan forårsage allergiske reaktioner og nedsættelse af antallet af blodlegemer, hvilket kan påvirke blodets koaguleringsevne. Patienter, der tidligere har haft heparininducerede allergiske reaktioner, skal undgå at bruge medicin, der indeholder heparin.

Pædiatrisk population

Der er ikke tilstrækkelige data til at anbefale administration af Prothromplex til børn.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Humane protrombinkompleksprodukter neutraliserer virkningen af behandling med vitamin K-antagonister.

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

Påvirkning af biologiske laboratorietests:

Når der udføres blodkoagulationstests, der er følsomme over for heparin hos patienter, som får høje doser humant protrombinkompleks, skal heparin som en bestanddel af det administrerede produkt tages i betragtning.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Virkningen af Prothromplex på fertilitet er ikke fastlagt ved kontrollerede kliniske forsøg.

Sikkerheden ved brug af human protrombinkompleks til gravide eller ammende kvinder er ikke fastlagt.

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af Prothromplex hos gravide eller ammende kvinder.

Erfaringsgrundlaget fra dyreforsøg er ikke egnet til at vurdere sikkerheden i forbindelse med graviditet, den embryonale/føtale udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling. Prothromplex bør derfor ikke anvendes til gravide og ammende kvinder, medmindre det er klart indiceret.

Information om risikoen for infektion med parvovirus B19 hos gravide fremgår af pkt. 4.4.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier på effekten til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

*Immunsystemet*

Substitutionsbehandling med humane protrombinkomplekskoncentrater, herunder behandling med Prothromplex, kan medføre dannelse af antistoffer i kredsløbet, der hæmmer en eller flere af faktorerne i det humane protrombinkompleks. Hvis sådanne inhibitorer dannes, vil tilstanden manifestere sig ved et dårligt klinisk respons.

Allergiske eller anafylaktiske reaktioner er almindeligt observeret.

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

En øget kropstemperatur er almindeligt observeret.

*Vaskulære sygdomme*

Det er en risiko for tromboemboliske hændelser efter administration af humant protrombin­kompleks (se pkt. 4.4).

For sikkerhed hvad angår overførsel af smitsomme stoffer, se pkt. 4.4.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Det akutte myokardieinfarkt, venetrombe og pyreksi, der er angivet i tabellen med bivirkninger nedenfor, er rapporteret i ét klinisk studie med Prothromplex til reversering af orale antikoagulantia hos patienter (n = 61) med erhvervet mangel på protrombin­kompleks­koagulationsfaktorer (II, VII, IX, X). De øvrige bivirkninger, der er angivet i tabellen, er udelukkende rapporteret efter markedsføring og hyppigheden blev tildelt ved statistik ud fra en antagelse om, at bivirkningen kunne være opstået i det kliniske studie med 61 patienter.

Bivirkninger ved behandling med Prothromplex er klassificeret i henhold til MedDRA systemorganklasse (version 15.1). Inden for hver hyppighed er bivirkninger præsenteret med faldende alvorlighed. Hyppighed defineres som meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000) til meget sjælden (< 1/10 000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed** |
| Blod og lymfesystem | Dissemineret intravaskulær koagulation,  Inhibitorer mod en eller flere af protrombinkompleksfaktorerne (faktor II, VII, IX, X)\* | Almindelig |
| Immunsystemet | Anafylaktisk shock, | Almindelig |
| Anafylaktisk reaktion, |
| Overfølsomhed |
| Nervesystemet | Cerebrovaskulær hændelse, | Almindelig |
| Hovedpine |
| Hjerte | Hjertesvigt, | Almindelig |
| Akut myokardieinfarkt\*\*, |
| Takykardi |
| Vaskulære sygdomme | Arterietrombose, | Almindelig |
| Venetrombose\*\*, |
| Hypotension, |
| Rødmen |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Lungeemboli, | Almindelig |
| Dyspnø, |
| Hvæsende åndedræt |
| Mave-tarm-kanalen | Opkastning, | Almindelig |
| Kvalme |
| Hud og subkutane væv | Urticaria, | Almindelig |
| Erytematøst udslæt, |
| Pruritus |
| Nyrer og urinveje | Nefrotisk syndrom | Almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Pyreksi\*\* | Almindelig |

\* Udvikling hos patienter med medfødt faktormangel

\*\* Rapporteret fra klinisk studie

*Reaktioner i henhold til systemorganklasse*

Hud og subkutane væv: Angioødem, paræstesi

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet: Reaktion på infusionsstedet

Nervesystemet: Letargi

Psykiske forstyrrelser: Rastløshed

Pædiatrisk population

Information om den pædiatriske population fremgår af pkt. 4.2.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Brugen af høje doser humane plasma protrombinkompleksprodukter er blevet forbundet med forekomst af myokardieinfarkt, dissemineret intravaskulær koagulation, venetrombose og lungeemboli. I tilfælde af overdosering er risikoen for udvikling af tromboemboliske komplikationer eller dissemineret intravaskulær koagulation derfor forøget.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Koagulationsfaktorer IX, II, VII og X i kombination, ATC-kode: B02BD01.

Koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X, som syntetiseres i leveren ved hjælp af vitamin K, kaldes almindeligvis protrombinkomplekset.

Faktor VII er zymogenet af den aktive serinproteasefaktor VIIa, som initierer den ekstrinsiske blodkoagulationskaskade. Vævsfaktoren/faktor VIIa-komplekset aktiverer koagulationsfaktorerne X og IX, hvorved faktor IXa og Xa dannes. Ved yderligere aktivering af koagulationskaskaden aktiveres protrombin (faktor II) og omdannes til trombin. Ved hjælp af trombin omdannes fibrinogen til fibrin, hvilket resulterer i dannelse af blodkoagel. Normal dannelse af trombin har også afgørende betydning for trombocytfunktionen som en del af den primære hæmostase.

Isoleret svær mangel på faktor VII fører til nedsat trombindannelse og blødningstendens på grund af nedsat fibrindannelse og nedsat primær hæmostase. Isoleret mangel på faktor IX er en klassisk hæmofilisygdom (hæmofili B). Isoleret mangel på faktor II eller X er meget sjældent, men i svær form kan det forårsage blødningstendens svarende til den, som ses ved klassisk hæmofili.

Erhvervet mangel på vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer opstår under behandling med vitamin K-antagonister. Hvis manglen bliver alvorlig, medfører den svær blødningstendens, som oftere er kendetegnet ved retroperitoneal eller cerebral blødning end blødning i muskler og led. Svær hepatisk insufficiens resulterer også i markant nedsat niveau af vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer og en klinisk blødningstendens, som imidlertid ofte er kompleks på grund af den samtidigt opståede lave grad af intravaskulær koagulation, lavt trombocytniveau, mangel på koagulationshæmmere og forstyrrelse af fibrinolysen.

Administrationen af humane protrombinkomplekskoncentrater giver en stigning i plasmaniveauet af vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer, og kan midlertidigt korrigere koagulationsdefekten hos patienter med mangel på en eller flere af disse faktorer.

Pædiatrisk population

Der er ikke tilstrækkelige data til at anbefale administration af Prothromplex til børn.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Koagulationsfaktor Halveringstid

Faktor II 40 – 60 timer

Faktor VII 3 – 5 timer

Faktor IX 16 – 30 timer

Faktor X 30 – 60 timer

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Faktorerne i det humane protrombinkompleks (i et koncentrat) er normale bestanddele af humant plasma og opfører sig som endogene koagulationsfaktorer.

Da høje doser fører til volumenoverbelastning, har toksicitetskontrol efter en enkelt administration ingen betydning.

Toksicitetsstudier efter gentagen administration ved dyreforsøg er ikke mulige, da der opstår forstyrrelser på grund af udviklingen af antistoffer mod heterologe proteiner.

Da humane koagulationsfaktorer ikke anses for at være carcinogene eller mutagene, ansås det ikke for nødvendigt at udføre eksperimentelle studier, især hos heterologe arter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Pulver: Natriumchlorid

Natriumcitrat

Heparinnatrium, højst 0,2 – 0,5 IE/IE faktor IX

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

Solvens: Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6. Til rekonstitution må kun det vedlagte rekonstitutionssæt anvendes.

Som med alle koagulationsfaktorpræparater kan virkningen af og toleransen for lægemidlet blive nedsat ved blanding med andre lægemidler. Det tilrådes at skylle den venøse adgang med isotonisk saltvandsopløsning før og efter administration af Prothromplex.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Produktet kan opbevares ved stuetemperatur (maksimalt 25 °C) i en sammenhængende periode på op til seks måneder inden for holdbarhedstiden. Start og slutdato på opbevaring ved stuetemperatur bør noteres på pakningen. Efter opbevaring ved stuetemperatur må Prothromplex ikke lægges tilbage i køleskabet (2 °C til 8 °C), men skal anvendes inden for seks måneder eller bortskaffes.

Den klargjorte opløsnings kemiske og fysiske stabilitet under brug er dokumenteret ved opbevaring i tre timer ved 20 °C – 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal Prothromplex anvendes straks efter rekonstituering, da præparatet ikke indeholder nogen konserveringsmidler. Hvis den rekonstituerede opløsning ikke administreres straks, er brugeren ansvarlig for opbevaringsforholdene, herunder opbevaringstiden. Den klargjorte opløsning må ikke nedkøles igen.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares koldt (2 °C til 8 °C). Må ikke fryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

For opbevaringsforhold efter rekonstituering af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pulveret leveres i hætteglas, der er fremstillet af overfladebehandlet, farveløst glas (hydrolytisk klasse II). Solvensen leveres i hætteglas, der er fremstillet af overfladebehandlet, farveløst glas (hydrolytisk klasse I). Både hætteglasset med produktet og hætteglasset med solvens er lukket med propper, der er fremstillet af butylgummi.

Pakningsstørrelse

1 pakke indeholder:

- 1 hætteglas med 500 IE Prothromplex i pulverform

- 1 hætteglas med 17 ml vand til injektionsvæsker

- 1 Mix2Vial til rekonstitution

1 x 500 IE

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Generelle vejledninger

* Kun det vedlagte rekonstitutionssæt må anvendes til rekonstitution.
* Kontrollér udløbsdatoen og sørg for, at Prothromplex pulver og vand til injektioner (solvens) har stuetemperatur inden preparation. Må ikke bruges efter den udløbsdato, som er stemplet på mærkater og emballage.
* Brug antiseptisk teknik (rene og lav-bakterie forhold) og en plan arbejdsoverflade under rekonstitutionsproceduren. Vask hænder og brug rene beskyttelseshandsker (brug af handsker er valgfri).
* Opvarm det uåbnede hætteglas med solvens (vand til injektionsvæsker) til stue- eller kropstemperatur (maksimalt 37 °C).
* Prothromplex skal rekonstitueres umiddelbart inden administrationen. Opløsningen er klar eller let opaliserende. Opløsninger, der er uklare eller har udfældninger skal bortskaffes.

Instruktioner til rekonstitution af pulveret til injektionsvæske, opløsning:

|  | **Trin** | **Billede** |
| --- | --- | --- |
| 1 | * Fjern beskyttelseshætterne fra glassene med pulver og solvens. | Diagram  Description automatically generated |
| 2 | * Desinficér hver hætte med en separat steril desinfektionsserviet (eller anden egnet steril opløsning) ved at tørre den af i flere sekunder. * Lad gummiproppen tørre. Sæt hætteglassene på en plan overflade. |  |
| 3 | * Åbn Mix2Vial-emballagen ved at trække låget helt af uden at røre ved indersiden af emballagen. * Tag ikke Mix2Vial-enheden ud af emballagen. | Diagram  Description automatically generated |
| 4 | * Vend bunden opad på emballagen med Mix2Vial og sæt den ned over solvenshætteglasset. * Tryk enhedens blå plastikspids ned i midten af solvenshætteglasset ved at trykke lige nedad. Tag fat i emballagens kant og løft den af Mix2Vial-enheden. * Undgå at røre den gennemsigtige plastikspids. * Mix2Vial-enheden sidder nu fast på solvenshætteglasset, som er klar til at blive sat fast på Prothromplex-hætteglasset. |  |
| 5 | * For at sætte Prothromplex-hætteglasset fast på solvensen vendes solvenshætteglasset med bunden opad og sættes ovenpå hætteglasset med Prothromplex-pulveret. * Sæt den gennemsigtige plastikspids helt ned i Prothromplex-hætteglassets prop ved at trykke lige ned. Dette bør gøres øjeblikkeligt for at holde væsken fri for bakterier. * Solvensen vil løbe ned i Prothromplex-hætteglasset ved hjælp af vakuum. Tjek, at al solvensen er løbet ned. * Må ikke bruges, hvis der ikke længere forekommer vakuum og solvensen ikke løber ned i Prothromplex-hætteglasset. |  |
| 6 | * Rotér de sammensatte hætteglas forsigtigt og kontinuerligt, indtil indholdet er opløst, eller lad det rekonstituerede produkt stå i 5 minutter, og rotér det så forsigtigt for at sikre, at pulveret er fuldstændigt opløst. * Må ikke rystes. Rystelser vil have en skadelig effekt på produktet. Må ikke nedkøles efter rekonstitution. |  |
| 7 | * Skru de to dele af Mix2Vial fra hinanden ved at holde den gennemsigtige plastikdel af Mix2Vial, som sidder fast på Prothromplex-hætteglasset, med den ene hånd, og den blå plastikdel på Mix2Vial, som sidder fast på solvenshætteglasset med den anden hånd. * Drej den blå plastikside mod uret og træk de to hætteglas forsigtigt fra hinanden. * Rør ikke ved spidsen af plastikspidsen på hætteglasset med Prothromplex med det opløste produkt. * Sæt hætteglasset med Prothromplex på en plan arbejdsoverflade. Bortskaf det tomme hætteglas med solvens. |  |
| 8 | * Sug luft ind i en tom, steril engangsplastiksprøjte ved at trække stemplet tilbage. * Mængden af luft bør være den samme som mængden af rekonstitueret Prothromplex, som der skal fjernes fra hætteglasset. |  |
| 9 | * Lad hætteglasset med Prothromplex (med det genopløste produkt) stå på den plane arbejdsoverflade, sæt sprøjten ned i den gennemsigtige plastikforbindelse og drej sprøjten med uret. |  |
| 10 | * Hold hætteglasset med den ene hånd, og brug den anden hånd til at trække al luften ud af sprøjten og ind i hætteglasset. |  |
| 11 | * Vend sprøjte og Prothromplex-hætteglas om, så hætteglasset er øverst. Sørg for at holde sprøjtens stempel trykket ned. Træk Prothromplex ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage. * Opløsningen må ikke trækkes og skubbes frem og tilbage mellem sprøjte og hætteglas, da dette kan beskadige lægemidlet. |  |
| 12 | * Når injektionen er klar tages sprøjten af ved at dreje den mod uret. Kontroller sprøjten for partikler; opløsningen skal være klar og en anelse opaliserende. * Hvis opløsningen er uklar eller indeholder partikler må den ikke bruges. | Diagram  Description automatically generated |

Instruktioner for injektion

Inden injektion bør den forberedte opløsning i sprøjten kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning (opløsningen bør være klar, ufarvet og uden partikler). Filteret i Mix2Vial fjerner partiklerne fuldstændigt. Filtrering har ingen indflydelse på doserings­beregningerne. **Opløsningen i sprøjten** må ikke bruges, hvis den er uklar eller indeholder flager eller partikler efter filtrering.

1. Infusionsnålen fastsættes på en sprøjte, som indeholder Prothromplex-opløsningen. Der anbefales en Butterflynål for komfort. Ret nålen opad og fjern evt. luftbobler ved at banke forsigtigt på den med fingeren, og trykke luften langsomt og forsigtigt ud af sprøjte og nål.
2. Placér et stasebånd og gør injektionsstedet klar ved at tørre det grundigt af med en steril alkoholserviet (eller lignende opløsning).
3. Før nålen ind i venen og fjern stasebåndet. Injicér Prothromplex langsomt. Injicér ikke hurtigere end 2 ml i minuttet. Fjern den tomme sprøjte.

**Bemærk:**

Fjern ikke Butterflynålen, indtil alle sprøjter er injiceret, og rør ikke ved Luer-porten, som sidder fast på sprøjten.

1. Tag nålen ud af venen og brug steril gaze til at lægge pres på indstiksstedet i flere minutter.

Sæt ikke hætten tilbage på nålen. Læg nålen, sprøjten og det tomme hætteglas med Prothromplex og solvens i en kanylebeholder. Disse ting må ikke bortskaffes i dagrenovationen

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH

Industriestrasse 67

1221 Wien

Østrig

**Repræsentant**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbæk Strand

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67675

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. juli 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-

1. Makris M, Watson HG: The Management of Coumarin-Induced Over-Anticoagulation Br.J.Haematol. 2001; 114: 271-280 [↑](#footnote-ref-1)
2. Ostermann H, Haertel S, Knaub S, Kalina U, Jung K, Pabinger I, Pharmakokinetics of Beriplex P/N prothrombin complex concentrate in healthy volunteers. Thromb Haemost. 2007; 98(4): 790-797. [↑](#footnote-ref-2)